

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

4

ACTION EXPÉRIMENTALE DE LA SPARTEINE
& DE SES SELS SUR L'INTESTIN ISOLÉ

THESE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté Mixte de Médecine Générale et Coloniale
et de Pharmacie de Marseille

Le juillet 1942

PAR

Suzanne MACARY

Née le 15 octobre 1910 à Grasse (A.-M.)

Pharmacien

Délégué dans les fonctions d'Assistant de Pharmacodynamie de la
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marseille.

Ex-Délégué dans les fonctions de Chef de Laboratoire de Clinique.

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Examineurs
de la Thèse

MM. les Professeurs
F. MERCIER, Président
VIGNOLI
ARNOUX
DELPHAUT

Imprimerie M. DAMILANO,
83, rue Saint-Jacques,
Marseille

1942



Digitized by the Internet Archive
in 2026

**ACTION EXPERIMENTALE DE LA SPARTEINE
& DE SES SELS SUR L'INTESTIN ISOLÉ**

DU MEME AUTEUR

(EN COLLABORATION AVEC M. LE PROFESSEUR MERCIER)

- 1° *Note préliminaire sur le dosage biologique des glucosides de l'Adonis Vernalis.* — C. R. Soc. Biol., Tome CXXIV, p. 459, 1937.
- 2° *Nouvelles observations sur le dosage biologique des glucosides de l'Adonis Vernalis.* — C. R. Soc. Biol., Tome CXXIV, p. 745, 1937.
- 3° *Toxicité comparée des glucosides de l'Adonis Vernalis, de la digitale et de l'ouabaïne.* — C. R. Soc. Biol., Tome CXXVII, p. 228, 1938.
- 4° *Sur le dosage biologique des glucosides de l'Adonis Vernalis chez le cobaye.* — C. R. Soc. Biol., Tome CXXXI, p. 878, 1939.
- 5° *Nouvelles observations sur le dosage biologique des glucosides de l'Adonis Vernalis chez le cobaye.* — C. R. Soc. Biol., Tome CXXXII, p. 529, 1939.
- 6° *Spartéine et Modificateurs du Parasymphatique. Effets combinés sur l'intestin isolé du chien.* — C. R. Soc. Biol. de Marseille, mai 1942.

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

ACTION EXPÉRIMENTALE DE LA SPARTEINE
& DE SES SELS SUR L'INTESTIN ISOLÉ

THESE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté Mixte de Médecine Générale et Coloniale
et de Pharmacie de Marseille

Le juillet 1942

PAR

Suzanne MACARY

Née le 15 octobre 1910 à Grasse (A.-M.)

Pharmacien

Délégué dans les fonctions d'Assistant de Pharmacodynamie de la
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marseille.

Ex-Délégué dans les fonctions de Chef de Laboratoire de Clinique.

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Examineurs
de la Thèse

MM. les Professeurs
F. MERCIER, Président
VIGNOLI
ARNOUX
DELPHAUT

Imprimerie M. DAMILANO,
83, rue Saint-Jacques,
Marseille

1942

PERSONNEL ENSEIGNANT
DE LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE
ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : L. CORNIL

Assesseur : F. MERCIER

Doyen Honoraire : L. IMBERT

Professeurs Honoraires : MM. MOITESSIER, CASSOUTE
 OLMER, GAUJOUX, COTTE, AUBARET

Chargé de Cours Honoraire : M. TIAN

Secrétaire : J. COMTE

Bibliothécaire : M^{me} PEROL

PROFESSEURS :



<i>Anatomie</i>	CORSY
<i>Anatomie Pathologique et Pathologie Expérimentale</i> ..	CORNIL
<i>Bactériologie</i>	ROUSLACROIX
<i>Chimie Analytique et Hydrologie</i>	RIMATTEI
<i>Chimie Médicale</i>	ROCHE
<i>Clinique Chirurgicale</i>	FIOLLE
<i>Clinique Chirurgicale</i>	BOURDE
<i>Clinique Exotique</i>	HECKENROTH
<i>Clinique des Maladies Nerveuses</i>	ROGER
<i>Clinique Médicale</i>	AUDIBERT
<i>Clinique Médicale</i>	MATTEI
<i>Clinique Médicale</i>	MONGES
<i>Clinique Médicale Infantile</i>	GIRAUD
<i>Clinique Obstétricale</i>	VAYSSIERE
<i>Clinique Ophtalmologique</i>	JAYLE
<i>Clinique Oto-Rhino-Laryngologique</i>	BREMOND
<i>Clinique Urologique</i>	CHAUVIN
<i>Histoire Naturelle</i>	N...
<i>Histologie</i>	ROMIEU
<i>Hygiène Générale et Coloniale</i>	VIOLE
<i>Médecine Légale</i>	MOSINGER
<i>Parasitologie</i>	JOYEUX
<i>Pathologie Chirurgicale</i>	MOIROUD
<i>Pharmacodynamie et Matière Médicale</i>	F. MERCIER
<i>Pharmacie</i>	VIGNOLI
<i>Physiologie</i>	MALMEJAC
<i>Physique</i>	CHEVALIER
<i>Thérapeutique</i>	POINSO
<i>Professeur sans chaire</i>	POURSINES

Chargé de Cours :

Clinique Dermatologique VIGNE

Agrégé en exercice :

MM. SAUTET
DUBOULOZ
PIERI
BERTHIER
BALANSARD
BRAHIC
FIGARELLA
ARNOUX
CHOSSON

MM. DELPHAUT
R. IMBERT
PAILLAS
AUDIER
DOR
RECORDIER
SALMON

Agrégés libres :

MM. QUINTARET

Chargés des fonctions d'agrégé :

Chimie médicale DERRIEN
Physiologie DONNET

Chargés de Cours complémentaires :

<i>Anatomie descriptive et topographique</i>	SALMON
<i>Chimie minérale</i>	ARNOUX
<i>Clinique des maladies contagieuses</i>	PERIOT
<i>Médecine opératoire</i>	DOR
<i>Microbiologie</i>	BOYER
<i>Neuro-Chirurgie</i>	ARNAUD
<i>Obstétrique</i>	CHOSSON
<i>Pharmacodynamie aux Pharmaciens</i>	DELPHAUT
<i>Psychiatrie</i>	ALLIEZ
<i>Toxicologie</i>	GUILLOT
<i>Clinique stomatologique</i>	ACHARD

A MA MERE ET A MON PERE

*qui m'ont toujours témoigné leur
profonde affection. Qu'ils acceptent en
retour ce modeste témoignage de ma
profonde tendresse et de mon infinie
gratitude pour leur long dévouement.*

A MES SŒURS

*dont le doux attachement m'est si
précieux.*

A MA TANTE ET MON ONCLE COMET

Faible témoignage de profonde reconnaissance pour leurs sentiments désintéressés,

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR FERNAND MERCIER

*qui m'a accueillie dans son service
avec une si grande bonté et une si tou-
chante sollicitude, me témoignant un
grand nombre de fois son indulgence
et ses conseils éclairés.*

*Qu'il veuille bien accepter ici l'hum-
ble témoignage de notre profonde
admiration.*

A M. LE DOCTEUR ALEXIS KRIJANOVSKY

Assistant à la Faculté

Ancien Chef de Laboratoire de Clinique Médicale

Directeur de Laboratoire des Recherches
de Bagnères-de-Luchon

*qui a guidé mes premiers pas dans les
recherches de laboratoire, manifestant
toujours à mon égard une grande
patience et une profonde bienveil-
lance.*

*Qu'il accepte ici l'expression de ma
sincère reconnaissance.*

A MON JURY DE THESE

Très respectueusement.

Historique

La Spartéine alcaloïde du genêt à balai fut découverte par Stenhouse en 1851 (1), mais son emploi en thérapeutique n'eut pas lieu avant l'année 1885.

Fick (2), le premier, constata que cet alcaloïde tonifiait le muscle cardiaque et qu'il avait des effets semblables à ceux de l'Atropine sur le pneumogastrique. Comme celle-ci, il provoquait de l'accélération cardiaque.

En 1880, de Rymon (3), au cours de recherches physiologiques, découvrit que la mort des animaux à sang chaud était due à la paralysie respiratoire, mais il obtint, avec cette substance, le ralentissement des contractions cardiaques.

Après cette date, survint dans l'histoire pharmacologique et thérapeutique de la Spartéine une période très favorable. Celle-ci s'étend de 1885 à 1912.

En effet, Laborde (4) effectua l'étude expérimentale de la Spartéine sur les animaux à sang chaud. Sur le chien, Laborde constata que le sulfate de Spartéine renforçait les pulsations et ralentissait les contractions cardiaques ; le rythme était régularisé.

Germain See (5), prenant comme base les résultats physiologiques obtenus par Laborde utilisa cet alcaloïde en thérapeutique et le classa parmi les substances cardiotoniques, comparant la Spartéine à la Digitale et au Muguet. Il souligna ses effets régulateurs sur les contractions cardiaques disant, à cet effet, « qu'aucun médicament ne saurait lui être comparé ».

En 1886, Legis (6 et 7) alloua à la Spartéine des propriétés thérapeutiques si importantes que celle-ci fut inscrite au Codex français, ainsi que dans les diverses pharmacopées étrangères.

Deux importantes thèses parurent, durant l'année 1886, l'une à Nancy, de Griffe (8), l'autre à Lyon, de Garaud (9). Griffe signala la diminution de l'excitabilité musculaire sous l'influence de cette drogue et l'action paralysante de la Spartéine sur les centres nerveux.

Les observations de Garaud ne furent pas en faveur de la Spartéine. Comme Fick, il en faisait un poison cardio-accélérateur. Ensuite, vinrent s'ajouter en 1888 les travaux de Voigt (10), de Pawlow (11) qui rangèrent la Spartéine parmi les toni-cardiaques ainsi que ceux de Pouchet et Chevalier (12) en 1907 et de Christina (13) en 1908.

Des cliniciens, tels que Foy (14), Traversa (15), Clarke (16), Gluzinsky (17), Prior (18), Roland (19), etc., contribuèrent par leurs observations à mettre en relief le rôle de la Spartéine en thérapeutique.

Grâce à ces nombreux travaux, la Spartéine fut utilisée comme toni-cardiaque dans les périodes de repos digitalique, dans l'hyposystolie, et surtout dans toutes les défaillances du myocarde.

Ce fut au cours d'une période qui s'étend de 1922 à 1925 que l'Ecole lilloise publia son mémoire, concluant à l'action dépressive de la Spartéine sur le cœur.

Les expériences furent exécutées dans le laboratoire du professeur Wertheimer, par Combemale (20) et Bul-teau (21). Ils constatèrent que la Spartéine provoquait une chute de la pression artérielle et une diminution de la pression intra-ventriculaire chez le chien.

Ces travaux de l'Ecole lilloise influencèrent défavorablement le corps médical. Pourtant certains praticiens, tels que Maurice Perrin (22) en 1923 et Hildebrand (24) ainsi que Cheinisse (25) en l'année 1924, confirmèrent la nécessité de l'emploi de la Spartéine dans les défaillances cardiaques. Cheinisse réhabilita la Spartéine en réunissant diverses opinions favorables à cet alcaloïde et en les publiant.

Cheinisse remit ainsi la Spartéine à l'honneur et des recherches sur cet alcaloïde furent simultanément entreprises à la Faculté de médecine de Paris et à la Faculté de médecine de Toulouse.

A Toulouse, Soula et son élève Delas (26) firent l'étude de la Spartéine sur le cœur isolé de mammifères, selon la

méthode de perfusion de Pachon. Soula constata que cet alcaloïde exerce une action favorable sur le tonus, mais à côté de cette action tonique, on n'observe aucun effet sur la contractilité. Sur le muscle strié, on remarque le prolongement des contractions. Il en conclut que la Spartéine est un véritable toni-cardiaque.

A Paris, les recherches expérimentales furent effectuées au laboratoire de pharmacologie de la Faculté de médecine par M. le professeur Mercier et par son frère L.-J. Mercier.

M. le professeur Mercier expérimenta tout d'abord la Spartéine sur le chien anesthésié au chloralose, et enregistrait selon la méthode du cœur *in situ*, simultanément, les contractions de l'oreillette et du ventricule. Il notait en même temps, les variations de la pression artérielle.

Pour les doses de 5 à 10 mgr. de sulfate de Spartéine par kilo, il remarquait un ralentissement constant des contractions cardiaques, enregistrait quelquefois une hausse de pression, mais le plus souvent c'était une hypotension qu'il constatait, avec un retour à la normale au bout de 10 à 15 minutes.

Les observations faites par M. le professeur Mercier étaient donc semblables à celles de Bulteau. Mais alors que cet auteur attribuait l'hypotension spartéinique à un fléchissement du tonus cardiaque, M. le professeur Mercier pensait que la chute de la pression artérielle était due à la vasodilatation périphérique constatée par Laborde et par Tamba (28).

Sur les vaisseaux de l'oreille du lapin, il observait une bradycardie marquée, en même temps que la disparition de l'excitabilité du pneumogastrique, fait déjà remarqué par Fick, Garand Masius (29), Thomas (30).

Ces auteurs plaçaient la Spartéine parmi les paraly-sants du parasymphatique, tels que l'Atropine. Or, cet alcaloïde produit de l'accélération cardiaque. La Spartéine agirait donc, d'après le professeur Mercier, en supprimant l'excitabilité des nerfs cardio-accélérateurs et cardio-modérateurs.

En 1926, Heathcote (31) constata les effets curarisants de la Spartéine sur les terminaisons nerveuses motrices, et une action paralysante sur le système nerveux central.

Billard (32) signala le pouvoir anagotoxique de la Spartéine vis-à-vis du venin de vipère.

Ball et Barnay (33) l'emploient au cours de la cure de désintoxication des morphinomanes.

Burrige (34) a montré que de toutes petites dilutions de Spartéine avaient un effet inotrope positif.

En 1929, Raymond Hamet (35), après M. le professeur F. Mercier, indiqua par quelles actions la Spartéine « soustrait le cœur à l'influence de son système nerveux extrinsèque ».

Depuis l'année 1925 jusqu'à nos jours, des cliniciens tels que Soula (38) en 1926, Roger (39) en 1927, Lutier (40), Louis Ramond (41), E. Doumer (42), Ch. Fiessinger (43) publièrent des observations cliniques des plus favorables à la Spartéine.

Il est donc connu actuellement que les propriétés pharmacodynamiques fondamentales de la Spartéine sont les suivantes :

1° Elle exerce des effets toni-musculaires marqués, sur le muscle strié, elle augmente les propriétés contractiles du sarcoplasme ;

2° Des effets neuro-sédatifs sur les fibres préganglionnaires du système nerveux autonome. Elle exerce une action paralysante et dépressive sur le système nerveux central.

Au point de vue thérapeutique, on emploiera donc la Spartéine comme un toni-cardiaque dans toutes les défaillances du myocarde et comme un cardio-régulateur (palpitations, tachycardies, pseudo-angor, etc.).

CHAPITRE II

ETUDE CHIMIQUE DES DIVERS SELS DE SPARTÉINE

SPARTÉINE ET DIVERS SELS DE SPARTÉINE

La Spartéine est une base volatile non oxygénée répondant à la formule suivante : $C_{15}H_{26}N_2$ et dont le poids moléculaire est égal à 234.

C'est un alcaloïde se présentant sous la forme d'un liquide huileux, incolore, brunissant à l'air, de saveur amère et dont l'odeur rappelle celle de l'aniline.

Elle est peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et l'éther. Etant biacide, elle donne deux séries de sels : les sels neutres et les sels basiques qui cristallisent difficilement.

Le sulfate de spartéine : $C_{15}H_{26}N_2SO_4H_2 + 5H_2O$, se trouve, soit à l'état anhydre, soit à l'état cristallisé avec 3, 5 ou 8 molécules d'eau. Le sel officinal est neutre et à 5 molécules d'eau, il contient 55 % de spartéine base, son poids moléculaire est égal à 422. Il s'obtient en saturant

une solution étherée de spartéine par de l'acide sulfurique à 25 %.

Le sulfate de spartéine est soluble dans deux parties d'eau. Ses cristaux sont incolores, de saveur amère, solubles dans l'alcool, mais insolubles dans l'éther.

Avant d'entreprendre l'étude chimique des divers sels de spartéine que nous nous sommes proposés d'étudier, nous rappellerons que leur préparation a été effectuée par M. le professeur Mercier et par son frère, ainsi que par M. Détrie, des Laboratoires Clin et Comars, qui ont mis gracieusement les échantillons à notre disposition.

LE CAMPHO-SULFONATE DE SPARTÉINE

M. Fernand Mercier a associé l'acide campho-sulfonique à la base spartéine et a ainsi obtenu le campho-sulfonate neutre de spartéine (44) en mettant en présence deux solutions alcooliques concentrées d'acide campho-sulfonique et de spartéine. Il obtenait aussi ce sel, à partir du campho-sulfonate de baryum.

Le campho-sulfonate neutre de spartéine est un sel cristallisé, anhydre, correspondant à la formule : $C_{15}H_{26}N_2 \cdot 2(C_{10}H_{15}OSO_3H)$. Il contient le tiers environ de son poids en spartéine base, soit (33,5 %). Son poids moléculaire est égal à 698. C'est un sel très soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et le chloroforme, insoluble dans l'éther, l'éther de pétrole et la benzine. Les sels alcalins de l'acide campho-sulfonique, tels que le campho-sulfonate de soude, constituent les camphres solubles.

L'ISOVALÉRIANATE NEUTRE DE SPARTÉINE

Nouveau sel de Spartéine, préparé par M. Fernand Mercier avec son frère M. L.-J. Mercier (45) en mélangeant une solution étherée concentrée de spartéine avec une solution étherée concentrée d'acide isovalérianique.

Ils obtenaient ainsi, après évaporation de l'éther, un liquide de consistance sirupeuse dont la cristallisation présentait quelques difficultés. Ce n'est qu'en abaissant la température du mélange au-dessous de zéro degré et en faisant le vide sous une cloche à acide sulfurique qu'ils obtenaient des cristaux qu'ils purifiaient par cristallisations successives dans l'éther anhydre.

L'isovalérianate neutre de spartéine cristallisé avec deux molécules d'eau correspond à la formule suivante :



Il contient environ la moitié de son poids en spartéine base (49,36 %). C'est un sel très soluble dans l'eau, dans l'alcool, la benzine et l'éther.

L'ISOBROMOVALÉRIANATE DE SPARTÉINE

On prépare ce complexe comme le précédent. Il cristallise très difficilement et s'hydrate très vite à l'air. Il est très soluble dans l'eau et dans l'alcool.

La formule de ce sel n'étant pas encore connue, nous avons effectué l'analyse chimique de l'isobromovalérianate afin de rechercher sa constitution. Nous avons cherché la quantité de spartéine contenue dans ce sel en exécutant le dosage de l'alcaloïde par azotométrie, méthode préconisée par Fernand Gallais (46).

Dans cette méthode, on effectue le dosage de l'azote par distillation, d'après la méthode de Kjeldahl, l'appareil étant celui de Parnas et Wagner.

La minéralisation des alcaloïdes se fait par le mélange suivant : sulfate de potasse, 1 gramme ; sulfate de cuivre, 0 gr. 10 ; oxyde de mercure, 0 gr. 10, mélangé à 1 cc. d'acide sulfurique concentré.

La quantité d'azote trouvée par nous dans l'isobromovalérianate de spartéine est de 6 gr. 98 %, alors que la quantité théorique doit être de 6 gr. 75 %. Si ce produit contient une molécule de spartéine pour une molécule d'isobromovalérianate.

Nous avons, d'autre part, exécuté dans ce complexe le dosage du brome, d'après la méthode de Charpentier-

Volhardt, après avoir libéré le brome de ce complexe par saponification, grâce à la potasse alcoolique ainsi que le préconise A. Gautier (47) dans le Journal de Pharmacie et de Chimie.

Nous avons ainsi dosé le brome à l'état de bromure de potassium et nous avons trouvé que l'isobromovalérianate de spartéine contient 22 gr. 7 de brome, pour 100 gr. de produit, ce qui diffère légèrement de la quantité théorique égale à 19 gr. 27.

L'isobromovalérianate est donc constitué par une molécule de spartéine et une molécule d'isobromovalérianate et répond à la formule :



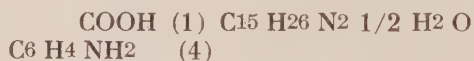
Son poids moléculaire est égal à 415 et il contient la moitié environ de son poids en spartéine base (soit 56 %).

LE PARA-AMINO BENZOATE DE SPARTÉINE

Le para-amino benzoate de spartéine a été préparé en faisant agir une solution étherée concentrée de spartéine avec une solution étherée concentrée d'acide para-amino-benzoïque.

Il se présente sous la forme d'une poudre cristallisée blanche, devenant légèrement crème par vieillissement.

La saveur est amère, il est très soluble dans l'eau et dans l'alcool. Il correspond à la formule suivante :



Il contient environ 45,2 % en spartéine base.

L'IODOMÉTHYLATE DE SPARTÉINE

Ne connaissant pas la texture chimique de ce sel, nous avons effectué le dosage de la spartéine par le microdosage de l'azote total, d'après la méthode de Kjeldahl et

le dosage de l'halogène à l'état d'iodure alcalin par la méthode de Charpentier-Volhardt, ainsi que nous l'avons fait pour l'isobromovalérianate.

Par ces divers dosages, nous avons ainsi constaté que l'iodométhylate de spartéine se composait d'une molécule de spartéine et d'une molécule d'iodure de méthyle.

En effet, le poids d'azote que nous avons obtenu est de 6 gr. 32 %, alors que le poids d'azote théorique est de 7 gr. 45 pour une molécule de spartéine contenue dans ce sel.

Le poids d'iode est de 34 gr. 54 %, alors que le rendement théorique est de 33 gr. 77 pour une molécule d'iodométhylate.

L'iodométhylate correspond donc à la formule : $\text{CH}_3 \text{ I C}_{15} \text{ H}_{26} \text{ N}_2$ et son poids moléculaire égal à 376.

La teneur en spartéine base est un peu supérieure à la moitié de son poids (61 %).

L'iodométhylate de spartéine se présente sous la forme de cristaux blancs très solubles dans l'eau et dans l'alcool.

L'ÉTHYLPHÉNYLBARBITURATE NEUTRE DE SPARTÉINE

L'éthylphénylbarbiturate neutre de spartéine (48) a été préparé en dissolvant l'éthylphénylmalonylurée gardénal (Poulenc) ou Luminal (Bayer) dans q. s. d'alcool à 96° bouillant. On versait alors dans cette solution alcoolique une solution étherée de spartéine base, spartéine obtenue extemporanément à partir du sulfate officinal. On mettait à l'étuve à 50° et lorsque le mélange était à une consistance sirupeuse, on obtenait la cristallisation, en refroidissant le mélange. Le sel ainsi préparé contient deux molécules d'éthylphénylmalonylurée, pour une molécule de spartéine.

Le dosage de la spartéine effectué sur 3 gr. 5 de sel a donné 1 gr. 16 de spartéine (rendement théorique : 1 gr. 07).

C'est un sel anhydre qui correspond à la formule suivante :



Il contient le 1/3 de son poids environ de spartéine base, soit 33 %. Son poids moléculaire étant égal à 698.

Le gardénal spartéine cristallisé sous forme d'aiguilles prismatiques, translucides. La saveur est très amère et il fond à 148-150° (point de fusion instantané au bloc Maquenne). Peu soluble dans l'eau froide, sa solubilité est très grande dans l'eau chaude. De plus, il se dissout à 20° dans le chloroforme, l'alcool méthylique, l'alcool éthylique, l'acétone et l'éther.

LE MÉTHYLPHÉNYLBARBITURATE NEUTRE DE SPARTÉINE

Le méthylphénylbarbiturate neutre de spartéine se prépare ainsi que l'éthylphénylbarbiturate à partir de 11 gr. 25 de rutilon et de 5 gr. 85 de spartéine provenant de 10 gr. 6 de sulfate.

On obtient ainsi des aiguilles prismatiques incolores, amères, fondant à 154-156°. (Point de fusion instantanée au bloc Maquenne.)

Ce sel est peu soluble dans l'eau froide, beaucoup plus soluble dans l'eau chaude, mais ces solutions aqueuses sont instables à partir de 70° et libèrent les constituants du complexe.

A 20° une partie de méthylphénylbarbiturate neutre de spartéine se dissout dans l'alcool méthylique, éthylique, l'acétone, l'éther, le chloroforme.

Il correspond à la formule suivante :



Il contient le 1/3 environ de son poids en spartéine base (34,9 %), son poids moléculaire étant égal à 670.

LE DIÉTHYLBARBITURATE NEUTRE DE SPARTÉINE

On prépare ce complexe comme le précédent. On obtient ainsi des aiguilles prismatiques, incolores, amères, peu solubles dans l'eau froide, plus solubles à chaud. A 20°, une partie de diéthylbarbiturate neutre de spartéine se dissout dans l'alcool méthylique, éthylique, l'acétone, l'éther

et le chloroformé.

Le diéthylbarbiturate neutre de spartéine correspond à la formule :



Il contient 55 % de spartéine base, soit la moitié de son poids environ en spartéine base. Son poids moléculaire est égal à 418.

CONCENTRATION EN SPARTÉINE BASE DES DIVERS SELS DE SPARTÉINE

<i>Sels de spartéine</i>	<i>Concentration en spartéine base</i>	
	%	
Sulfate	55,43	soit la moitié de son poids environ
Isovalérianate ..	49,36	soit la moitié de son poids environ
Isobromovalériana- te	56	soit la moitié de son poids environ
Para - aminoben- zoate	45,2	soit la moitié de son poids environ
Iodométhylate ..	61	teneur supérieure à la moitié de son poids.
Diéthylbarbitu- rate neutre ...	55	teneur égale à la moitié de son poids environ.
Campho-sulfonate	33,5	soit le tiers de son poids environ
Ethylphénylbarbi- turate neutre .	33	soit le tiers de son poids environ
Méthylphénylbar- biturate neutre	34,9	soit le tiers de son poids environ

CHAPITRE III

AUTOMATISME INTESTINAL ET METHODE PHARMACODYNAMIQUE UTILISEE POUR SON ETUDE

Les récents travaux de physiologie sur le système nerveux végétatif de l'intestin nous apprennent que l'automatisme intestinal s'effectue suivant trois modalités :

a) *Les mouvements pendulaires :*

Ce sont des contractions locales qui ne se propagent pas et qui n'intéressent que le seul muscle longitudinal.

b) *Les mouvements de segmentation rythmique*, qui consistent en un certain nombre de contractions locales qui n'affectent que le muscle circulaire.

c) *Les mouvements péristaltiques* qui font progresser le bol intestinal. Ils exigent la coopération des deux tuniques musculaires de l'intestin.

Toutes les cellules des ganglions d'Auerbach ne sont pas semblables. Les unes, volumineuses, semblent être des cellules de relais des fibres parasympathiques. Les autres, plus petites, correspondent aux cellules interstitielles de Cajal qui innervent probablement les fibres musculaires intestinales. C'est à ces cellules qu'aboutiraient les influences antagonistes du sympathique et du parasympathique.

Le plexus de Meissner, situé dans la sous-muqueuse, est identique au plexus d'Auerbach. Il est formé de petits amas de cellules auxquels aboutissent les fibres préganglionnaires, et par des fibres courtes qui innervent les cellules interstitielles autonomes éparses dans la sous-muqueuse et dans la muqueuse.

Ces cellules interstitielles de Cajal formeraient le véritable appareil autonome de l'intestin.

Cet appareil peut assurer la motricité de l'intestin après la suppression de toute innervation extrinsèque.

Notre travail a été entièrement effectué sur l'intestin isolé, méthode dans laquelle seuls les mouvements pendulaires de l'intestin sont enregistrés, suivant la méthode de Fredelenburg (49) et de Magnus (50).

Les fragments d'intestin utilisés par nous ont été prélevés sur des chiens anesthésiés au chloralose et plongés dans un liquide de Tyrode dont la formule est la suivante :

Chlorure de sodium pur	180 gr.
» de potassium pur	8 gr. 4
» de calcium granulé pur .	2 gr. 4
» de magnésium	0 gr. 10
Eau distillée Q. S. pour	1.000 cc.

A 50 cc. de cette solution étaient ajoutés 0 gr. 50 de bicarbonate de NA, ainsi que 0 gr. 50 de glucose auxquels on additionnait la quantité d'eau distillée suffisante pour obtenir un litre de solution de Tyrode.

L'appareil utilisé, construit d'après celui de Penan et Simonnet (51) est un thermostat dont la température est maintenue à 40° par un régulateur à gaz. Dans cet appareil plonge une éprouvette de 100 cc. de capacité, destinée à contenir les fragments d'intestins isolés, ainsi que le liquide de Tyrode. Cette éprouvette communique par un robinet situé à sa partie inférieure et par un tube en verre avec un flacon générateur de Tyrode. Un tube de verre creux recourbé et effilé à son extrémité permet l'arrivée de bulles d'air produites par un petit moteur électrique. C'est de

même à l'extrémité de ce tube que le fragment d'intestin est attaché et relié par un fil de petit calibre à un levier. Les mouvements de l'intestin sont enregistrés sur un cylindre sur lequel un papier est enduit de noir de fumée. D'autre part, les fragments d'intestin étaient maintenus en survie dans une autre éprouvette contenant du liquide de Tyrode. Cette éprouvette était, elle-même, plongée dans le thermostat précédemment décrit et recevait des bulles d'air au moyen d'un autre verre creux, courbé et effilé à son extrémité. Ceci nous permettait de faire vivre les différents fragments d'intestin de 3 à 4 heures.

Pour comparer l'activité des diverses solutions, nous avons établi le même protocole expérimental pour chaque solution de sulfate de spartéine.

Toutes nos expériences ont été effectuées avec des solutions mères ayant la même concentration, sauf pour les dérivés spartéinés des acides barbituriques pour lesquels nous avons opéré avec des solutions plus diluées, ces complexes étant fort peu solubles dans l'eau.

Nous avons, pour chaque préparation envisagée, procédé en administrant tout d'abord des doses faibles, puis progressivement, des doses de plus en plus fortes jusqu'à l'apparition du phénomène recherché. Nous nous sommes de même souciés de rechercher le seuil de cette action.

CHAPITRE IV

ACTION EXPERIMENTALE

DU SULFATE DE SPARTEINE SUR L'INTESTIN ISOLE

L'étude du Sulfate de Spartéine sur l'intestin isolé du chien et du lapin a amené les divers auteurs qui y ont participé à exposer des opinions fort différentes quant à son action sur cet organe. C'est ainsi que Ikeda (52) et quelques années plus tard Tamba et Christoni (53) ont soutenu que ce sel n'exerçait qu'une action inhibitrice sur l'intestin de lapin.

Heathcote, effectuant à nouveau des recherches sur ce sel chez le même animal, a signalé que ses effets agissaient de trois manières différentes. La première est dépressive, la deuxième se traduit par une phase hypertonique avec augmentation de l'amplitude des contractions, la troisième phase est la réédition de la première.

Heathcote a noté que l'action dépressive ne se produit pas avec des solutions très diluées, alors que l'on constate un arrêt du péristaltisme avec des solutions concentrées.

Pour Nagasaki (54) et, en 1931, Tani (55), les faibles doses de Spartéine exercent une action stimulante, les doses moyennes une action dépressive, puis stimulante. Quant aux fortes doses, elles ont un pouvoir uniquement inhibiteur sur l'intestin de lapin.

En 1936, M. le professeur F. Mercier et le docteur A. Krijanovsky (56) ont entrepris l'étude de l'action du Sulfate de Spartéine sur l'intestin isolé du chien.

Ils ont observé l'extrême variabilité de l'action de cette base sur l'intestin *in vitro*, variabilité due non seulement à la dose de Spartéine, mais aussi aux fragments d'intestin utilisés qui peuvent réagir différemment pour une même concentration en alcaloïde. Ils ont de même constaté que des solutions de faibles concentrations ($1/20.000^{\circ}$) ont tendance à exercer des effets stimulants, alors que pour des solutions de titre variable ($1/5.000^{\circ}$ à $1/1.000^{\circ}$), c'est l'action inhibitrice qui prédomine. Toutefois, des effets inverses ont été enregistrés par eux.

Avec une solution de Sulfate de Spartéine de concentration égale à $1/5.000^{\circ}$, ils ont obtenu sur trois fragments d'intestin différents : dans le premier cas, une augmentation du tonus ; dans le deuxième, un effet dépresseur et sur le troisième fragment d'intestin, une action dépressive, fugace, suivie d'une phase excitative avec augmentation du tonus. La conclusion qu'ils ont tirée de ces expériences est la suivante : les effets produits par la Spartéine sur l'intestin isolé du chien sont variables pour une même dose d'alcaloïde.

Nos essais sur des solutions de Sulfate de Spartéine Houdé dont le titre variait de $1/1.000^{\circ}$ à $1/20.000^{\circ}$ confirment, dans leur ensemble, les résultats obtenus par MM. F. Mercier et A. Krijanovsky. C'est pourquoi nous nous sommes proposés de savoir s'il était possible de trouver une explication à la variabilité d'action de la Spartéine sur l'intestin isolé.

Dans ce but, nous avons fait agir la Spartéine sur des intestins soumis à l'action de médicaments dont les effets sur le système nerveux végétatif sont caractéristiques, ainsi que leurs affinités sur le tonus de la musculature intestinale.

Et inversement, il nous a paru intéressant d'étudier quelle action exerce cet alcaloïde sur des intestins ayant préalablement subi les effets de ces mêmes drogues.

Nous avons donc fait appel aux modificateurs des appareils innervés par le système nerveux autonome, aux para-

sympathomimétiques tels que la Pilocarpine, l'Acétylcholine et l'Esérine.

Aux parasympatholytiques, tels que l'Atropinè et à un autre poison, la Nicotine, dont l'effet paralysant sur les synapses préganglionnaires parasympathiques est caractéristique.

Comme sympathomimétique, c'est à l'Adrénaline que nous avons eu recours.

L'excitant de la fibre musculaire que nous avons expérimenté étant le Chlorure de Baryum.

Nous avons fait agir ces substances à des doses limitaires capables d'exercer sur l'intestin une action caractérisant leur pouvoir sur les terminaisons du système nerveux végétatif.

ACÉTYL-CHOLINE ET SPARTÉINE

Acétylcholine avant Spartéine

L'Acétylcholine étant le représentant de choix des sympathomimétiques, exerce son action non seulement sur les terminaisons des nerfs parasympathiques, mais aussi sur les éléments qui sont au contact de ces terminaisons.

Elle exerce une action stimulante sur la musculature intestinale avec contracture même sur l'organe isolé.

Nous avons observé, en effet, sur un fragment d'intestin isolé un spasme très marqué auquel fait suite un arrêt des contractions pour des concentrations égales à 1 pour 1.000.000.

Pour des solutions de titre égal à 1 pour 2.000.000, l'Acétylcholine ajoutée au liquide de Tyrode, produit une contracture semblable à celle obtenue avec des doses supérieures, mais nous observons ici la reprise des contractions, à laquelle s'ajoute dans certains cas une stimulation du rythme.

La Spartéine ajoutée, alors au liquide de Tyrode à la concentration de 1/5.000°, produit tantôt une chute de tonus avec l'arrêt des contractions intestinales, tantôt une chute de tonus, bientôt suivie de la reprise des mouvements intestinaux (fig. 1).

PLANCHE I

Action de l'Acétylcholine et la Spartéine sur l'intestin isolé de chien.

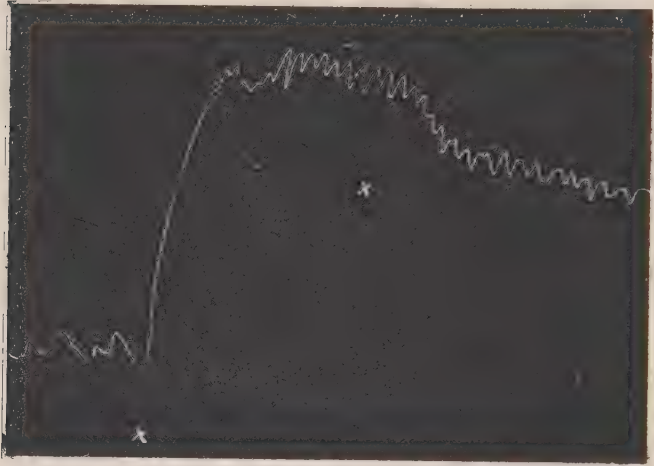


Fig. 1. - 1^{re} + addition à 1 p. 2000000 d'Acétylcholine.
2^e + addition à 1 p. 5000 de sulfate de Spartéine.

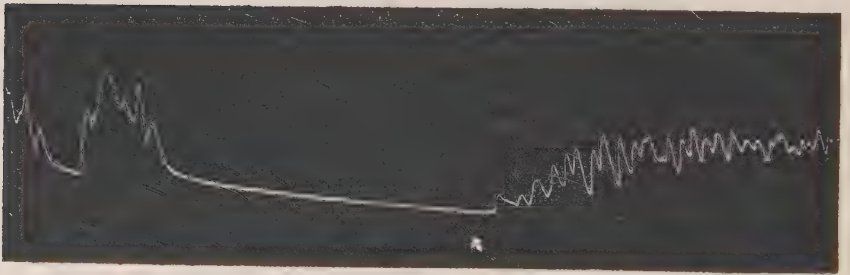


Fig. 2. - 1^{re} + addition à 1 p. 5000 de sulfate de Spartéine.
2^e + addition à 1 p. 2000000 d'Acétylcholine.

L'action excitante de l'Acétyl-choline sur l'intestin isolé ne semble pas modifier les effets spartéiniques observés généralement. Au contraire, la Spartéine supprime le spasme acétylcholinique. Toutefois, nous n'avons pas constaté ici, les effets stimulants de la Spartéine sur l'intestin isolé, après la phase dépressive.

Spartéine avant Acétyl-choline

Dans une autre série d'expériences, nous avons fait agir l'Acétylcholine sur un intestin préalablement spartéiné et nous avons constaté :

1° Sur un intestin dont l'effet spartéinique se traduit par une phase dépressive (la concentration en Spartéine étant égale à $1/5.000^{\circ}$), l'Acétylcholine ajoutée au liquide de Tyrode à des concentrations égales à 1 pour 2.000.000, au début de cette phase, provoque une excitation se traduisant par une hypertonie moins marquée que celle obtenue sur un fragment d'intestin par l'Acétylcholine seule. On constate en même temps la reprise des mouvements intestinaux, quelquefois l'arrêt du péristaltisme fait suite à cet hypertonus (fig. 2).

2° Sur un intestin dont l'action spartéinique (la concentration en Spartéine étant égale à $1/5.000^{\circ}$) se traduit par une phase d'excitation avec hypertonie, l'Acétylcholine ajoutée au début de cette action à la concentration de $1/2.000.000^{\circ}$ entraîne une légère hypertonie.

Il semble donc que la Spartéine diminue les effets excitants de l'Acétylcholine sur l'intestin isolé, mais ne les supprime pas, alors que ce médicament influence peu l'action de la Spartéine sur l'intestin.

PILOCARPINE ET SPARTÉINE

Pilocarpine avant Spartéine

Dans cette série d'essais, nous avons recherché l'influence exercée par la Spartéine sur un intestin soumis à l'action de la Pilocarpine, excitant du système vagal.

Nous avons choisi une dose stimulante liminaire de

PLANCHE II



Fig. 3. - 1^{re} + addition à 1 p. 5000 de sulfate de Spartéine.
2^e + addition à 1 p. 1000000 de Pilocarpine.



Fig. 4. - 1^{re} + addition d'une solution à 1 p. 1000000 de Pilocarpine.
2^e + addition d'une solution à 1 p. 5000 de sulfate de Spartéine.

nitrate de Pilocarpine (soit $1/106$) capable de provoquer un spasme sans arrêt des mouvements de l'intestin.

Le Sulfate de Spartéine, ajouté au Tyrode, aux concentrations de $1/5.000^{\circ}$ à $1/10.000^{\circ}$ provoque tantôt une chute de tonus avec reprise des contractions, tantôt une chute de tonus avec arrêt des mouvements (fig. 4).

L'action paralysante de la Spartéine s'exerce donc sur un intestin isolé pilocarpiné. Cet effet dépresseur se manifeste par la suppression du spasme dû à la Pilocarpine, mais l'action excitante de l'alcaloïde du genêt à balai ne se manifeste pas.

Spartéine avant Pilocarpine

Nous avons fait agir ensuite des solutions de nitrate de Pilocarpine dont le titre était de $1/106$ après des solutions de Sulfate de Spartéine dont le titre variait de $1/1.000^{\circ}$ à $1/10.000^{\circ}$.

Nous avons expérimenté le Nitrate de Pilocarpine (fig. 3), durant les diverses phases des effets spartéiniques et nous avons constaté :

1° *Durant la phase dépressive* : la Pilocarpine engendre une hypertonie progressive. Mais cet effet hypertonique est en général très diminué, par rapport à l'effet normal. Cet hypertonus est plus faible, plus progressif que celui obtenu sur un intestin non spartéiné. Il s'accompagne parfois d'une stimulation du rythme.

2° *Durant l'effet stimulant* : Dans le cas où le Sulfate de Spartéine provoque un hypertonus, nous avons constaté que la Pilocarpine ajoutée au liquide de Tyrode n'exerce qu'une faible action sur l'intestin isolé. Les effets excitants dus à la Spartéine sont légèrement mordancés par cet alcaloïde. Mais, en aucun cas, nous n'avons observé la contraction qui caractérise l'effet de la Pilocarpine sur l'intestin isolé.

La Spartéine semble donc supprimer le spasme pilocarpinique.

ESÉRINE ET SULFATE DE SPARTÉINE

Esérine avant Spartéine

Sur l'intestin isolé, elle entraîne une hypertonie progressive avec contracture se traduisant par l'arrêt des mouvements intestinaux, lorsqu'elle est ajoutée au Tyrode, à la dose de 1 pour 1.000.000. Les solutions de Spartéine de titre égal à 1/5.000° provoquent une chute de tonus, après laquelle on constate la réapparition des contractions intestinales (fig. 5).

La Spartéine supprime donc l'hypertonus de l'Esérine et la chute de tonus s'accompagne des effets spartéiniques connus.

Esérine après Spartéine

Nous avons expérimenté l'Esérine pendant les divers effets spartéiniques et nous avons observé :

1° Durant la phase dépressive :

La concentration en Spartéine étant égale à 1/5.000°, les solutions d'Esérine de titre égal à 1/1.000.000° ajoutées au Tyrode pendant l'arrêt des mouvements intestinaux provoquent un spasme prononcé dont l'amplitude est nettement accrue par rapport à la normale. Après cette contracture, les contractions intestinales voient leur nombre augmenté par rapport à la normale (fig. 6) .

2° Durant la phase de stimulation :

Les solutions d'Esérine de même titre ajoutées au Tyrode, durant cette action excitante de la Spartéine, provoquent une contracture accrue, par rapport à celle constatée avec l'Esérine seule (les solutions d'Esérine entraînant un hypertonus progressif et non un spasme brusque, tel que nous le constatons dans ces essais). Le nombre des mouvements de l'intestin (qui, un moment interrompus, font leur réapparition) se trouve alors augmenté par rapport à celui des contractions de l'intestin spartéiné.

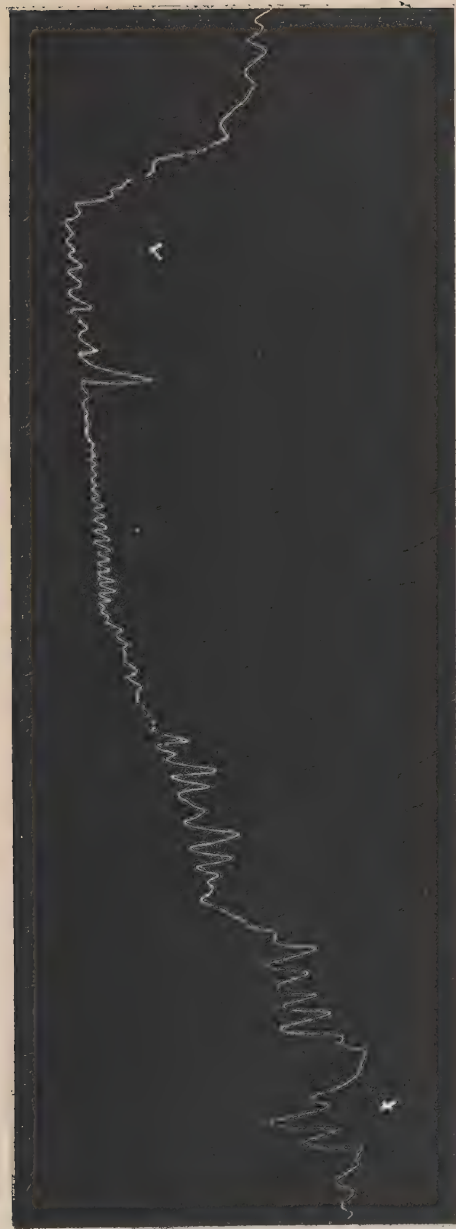


Fig. 5. - 1^{re} + addition à 1 p. 1000000 d'Esérine.
2^e + addition à 1 p. 5000 de sulfate de Spartéine.

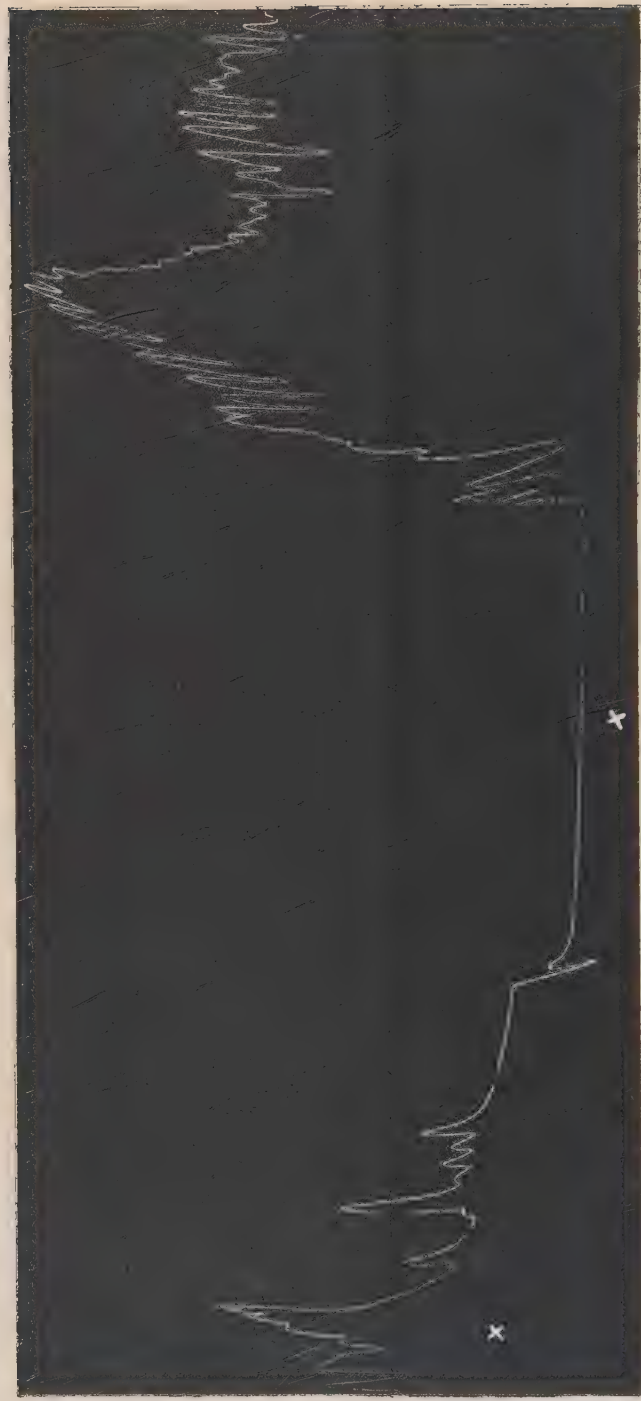
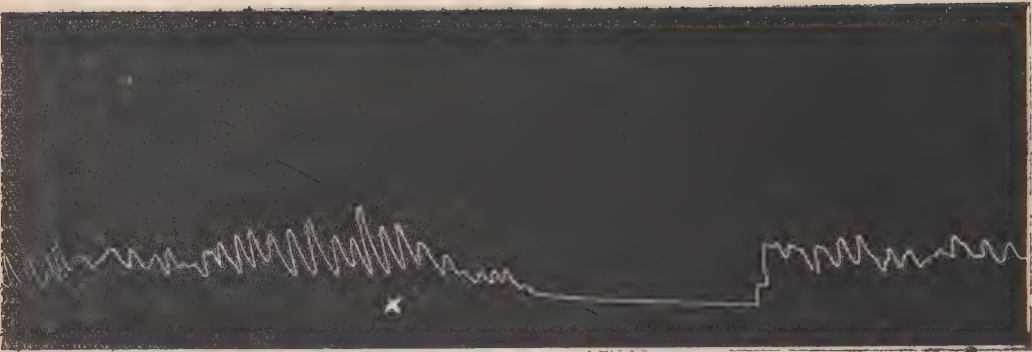


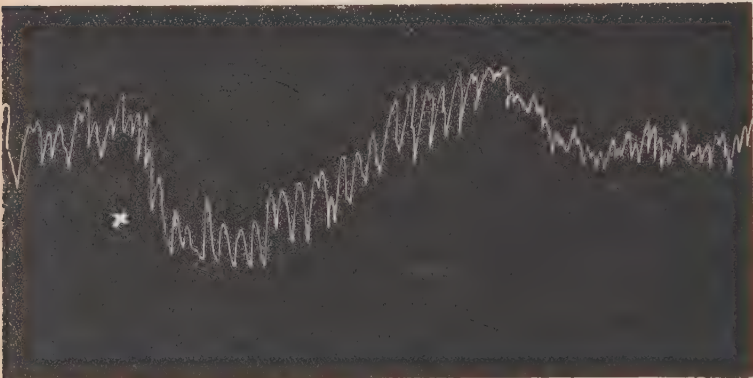
Fig. 6. - 1^{re} + action à 1 p. 5000 de sulfate de Spartéine.
2^e + action à 1 p. 1000000 d'Esérine.



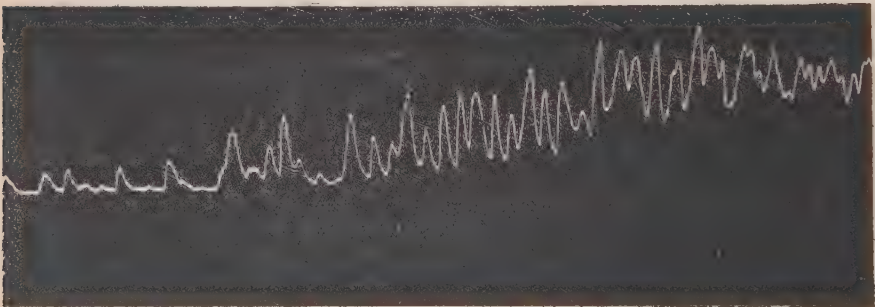
Fig. 7. - + Action d'une solution à 1 p. 5000 de Nicotine.



n d'une solution à 1 p. 5000 de sulfate de Spartéine.



et à la 2° + solution à 1 p. 5000 de Nicotine.



+ solution à 1 p. 5.000 de sulfate de Spartéine.

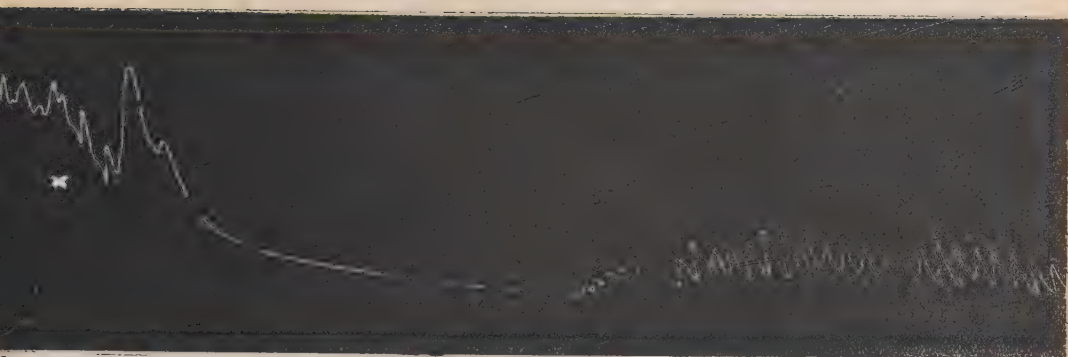


Fig. 8. - 1^{re} + action à 1 p. 500 de Nicotine et à la 2^e + actio

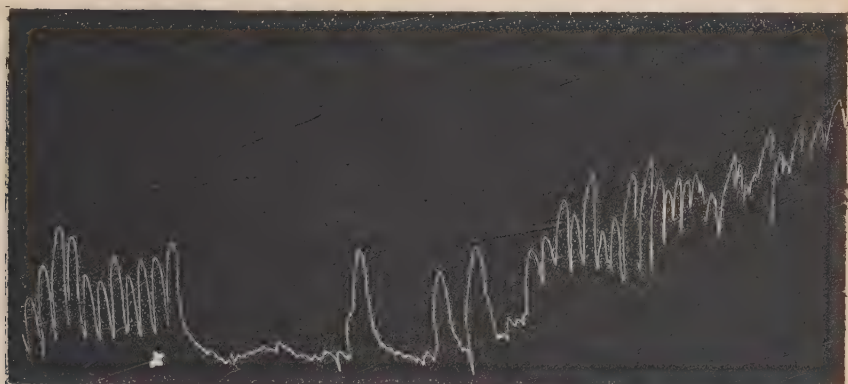


Fig. 9. - 1^{re} + action à 1 p. 5000 de sulfate de Spartéine

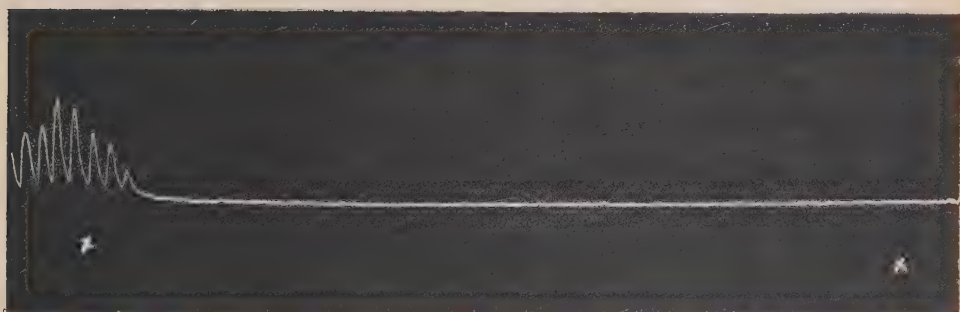


Fig. 10. - 1^{re} + solution à 1 p. 5000000 d'Atropine. 2^e !

L'Esérine expérimentée après la Spartéine est donc plus active qu'à l'état normal. On remarque que le spasme et l'hypertonus qu'elle engendre sont accrus. On enregistre de même une augmentation du nombre des mouvements de l'intestin.

Les effets stimulants de l'alcaloïde de la fève de Calabar sont nettement mordancés car l'action excitante de l'Esérine sur un intestin spartéiné est nettement plus marquée que l'effet parasympathomimétique.

ATROPINE ET SPARTÉINE

Parmi les médicaments parasympatholytiques, notre choix s'est porté sur l'Atropine considérée comme le paralysant vagal électif.

Atropine avant Spartéine

Sur l'intestin isolé des doses liminaires d'Atropine correspondant à des concentrations égales à 1/107 entraînent, soit l'arrêt du péristaltisme, soit une diminution de l'amplitude des contractions intestinales.

Pour des solutions de concentration plus élevées égales à 1 pour 5.000.000, nous avons invariablement enregistré l'arrêt des contractions intestinales.

La Spartéine, ajoutée au liquide de Tyrode, lorsque les effets dépresseurs de l'Atropine se sont manifestés sur l'intestin (les solutions de Spartéine utilisées ayant une concentration égale à 1 pour 5.000) supprime les effets paralysants de l'Atropine sur la motricité intestinale. On assiste à la réapparition des mouvements intestinaux et l'action spartéinique se traduit bientôt par un effet stimulant sur la musculature intestinale. En effet, le nombre et l'amplitude des contractions de l'intestin sont accrus et cet accroissement s'accompagne généralement d'une augmentation du tonus (fig. 10).

La Spartéine supprime donc les effets parasympatholytiques de l'Atropine sur l'intestin isolé.

Atropine après Spartéine

Après de fortes doses de Sulfate de Spartéine, de l'ordre

de 1/5.000°, l'Atropine expérimentée à des concentrations allant de 1/107 à 1 pour 2.000.000 ne jouit plus de ses effets dépresseurs sur l'intestin isolé, nous remarquons que cet alcaloïde ne supprime pas les effets stimulants de la Spartéine qui font suite à la période plus ou moins courte de paralysie qu'elle exerce sur l'intestin. Le nombre des contractions semble même accru, par rapport à la normale (fig. 11).

De fortes concentrations d'Atropine, de l'ordre de 1/100.000° à 1/20.000° expérimentées durant la phase stimulante de la Spartéine, n'entraînent pas de chute du tonus ni de diminution du nombre et de l'amplitude des contractions.

L'Atropine semble donc inactive, lorsqu'on la fait agir après de fortes doses de Sulfate de Spartéine, ce qui nous permet de croire que les terminaisons du vague ont bien été paralysées par l'alcaloïde du genêt et que l'effet excitant de celle-ci n'est pas d'origine nerveuse.

NICOTINE ET SPARTÉINE

Bien que la Nicotine ne soit pas une substance parasympatholytique, nous lui avons réservé une place à côté des substances de ce groupe puisqu'étant un poison électif des synapses préganglionnaires autonomes, elle atteint les parasympathiques avant les sympathiques en les paralysant. Elle paralyse donc le nerf moteur de l'intestin.

Nicotine avant Spartéine

Sur l'intestin isolé, l'action générale de la Nicotine consiste dans la paralysie de la musculature intestinale.

Pour des concentrations égales à 1 pour 1.000.000, les effets nicotiniques se traduisent de deux façons différentes :

Dans le premier cas, nous avons enregistré tout d'abord un spasme intestinal, mais cette phase de stimulation est de courte durée et faisant suite à cette action excitante, l'effet paralysant de la Nicotine se manifeste par la diminution du péristaltisme. Dans le deuxième cas, seul l'effet dépresseur nous est apparu se traduisant par une chute de tonus avec arrêt des contractions. Expérimentée à des

concentrations variant de 1 pour 100.000 à 1 pour 200.000, la Nicotine amène généralement une chute de tonus à laquelle succède, soit la reprise normale des contractions, soit une augmentation de leur nombre par rapport à la normale. Pour des concentrations égales à 1 pour 5.000, cet alcaloïde provoque généralement sur l'intestin une contraction analogue à celle produite par les excitants de la musculature intestinale, bien que l'amplitude de ce spasme soit beaucoup plus faible. Puis on enregistre une phase inhibitrice fugace, suivie d'une phase excitatrice (fig. 7).

La Nicotine jouit d'un effet excitant vagal qui précède la paralysie du nerf moteur de l'intestin, suivie elle-même d'une phase d'excitation.

Les solutions de Sulfate de Spartéine ajoutées aux titres de $1/2.500^{\circ}$ à $1/5.000^{\circ}$ sur un intestin préalablement nicotinisé entraînent généralement un arrêt des contractions intestinales, le plus souvent une chute de tonus à laquelle succède une reprise normale des contractions intestinales (fig. 8), une augmentation du nombre et de l'amplitude des mouvements de cet organe.

Nous voyons que l'effet paralysant de la Spartéine se manifeste encore sur un intestin nicotinisé.

Nicotine après Spartéine

La Nicotine expérimentée après des solutions de Spartéine de titre égal à $1/5.000^{\circ}$ à des concentrations variant de 1 pour 200.000 à 1 pour 20.000 ne change pas les effets spartéiniques et est inactive.

Les effets obtenus avec des solutions de Nicotine de titre égal à $1/5.000^{\circ}$ sur un intestin isolé, durant la phase excitante de cet alcaloïde se traduisent par une première phase dépressive fugace, puis une deuxième phase survient, caractérisée par l'augmentation du tonus et du nombre des mouvements de l'organe (fig. 9).

Ces deux alcaloïdes jouissent donc des mêmes propriétés sur l'intestin isolé. Nous avons constaté les effets divers et complexes de ces deux substances sur cet organe. Leur action paralysante sur les terminaisons du nerf moteur de l'intestin semble être de courte durée, puisque l'effet dépressif se manifeste toujours lorsqu'on fait agir réciproquement les deux alcaloïdes l'un après l'autre.

ADRÉNALINE ET SPARTÉINE

Adrénaline avant Spartéine

Dans cette nouvelle série d'expériences, nous avons voulu rechercher quelle action pouvait exercer la Spartéine lorsqu'on la fait agir après un excitant du sympathique tel que l'Adrénaline.

Pour cela, nous avons institué une série d'essais et nous avons constaté que cette hormone se comporte comme un dépresseur des fibres lisses et cet effet dépresseur se manifeste par l'arrêt total des contractions intestinales pour des concentrations égales à 1 pour 200.000 à 1 pour 100.000.

Ce n'est qu'avec des doses liminaires égales à 1/107 que nous obtenons une diminution du péristaltisme intestinal et dans certains cas l'arrêt des contractions, sans toutefois entraîner la mort du fragment d'intestin expérimenté.

La Spartéine (1/5.000°) expérimentée après de fortes concentrations d'Adrénaline (1/200.000° à 1/100.000°) ne provoque aucune réaction de la part de fragments d'intestin, qui semblent avoir été totalement privés de vie par de telles concentrations de l'hormone des surrénales.

Après des solutions d'Adrénaline de titre égal à 1/107, ce sont des effets spartéiniques normaux que nous avons enregistrés (fig. 13). La Spartéine manifeste donc, après un excitant du sympathique tel que l'Adrénaline, ses effets dépresseurs et stimulants sur la musculature intestinale.

Adrénaline après Spartéine

Ayant fait agir l'Adrénaline, après des solutions de Spartéine de titre égal à 1/5.000°, à des concentrations de l'ordre de 1/107 et même de 1 pour 2.000.000 à 1 pour 1.000.000, nous n'avons enregistré aucune action caractéristique propre à cette hormone. Le plus souvent, aucun effet ne se manifestait sur les contractions intestinales, toutefois nous avons constaté dans certains cas une chute du tonus (fig. 11). Mais des solutions d'Adrénaline, de titre égal à 1 pour 100.000° ajoutée au liquide de Tyrode sur un intestin préalablement spartéiné entraînaient l'arrêt du péristaltisme.

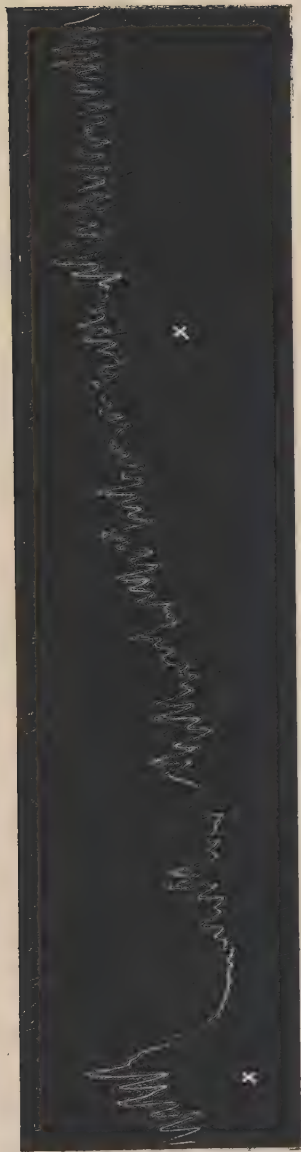


Fig. 11. - 1^{re} + 1 p. 5000 de sulfate de Spartéine et 2^e + 1 p. 2000000 d'Atropine.

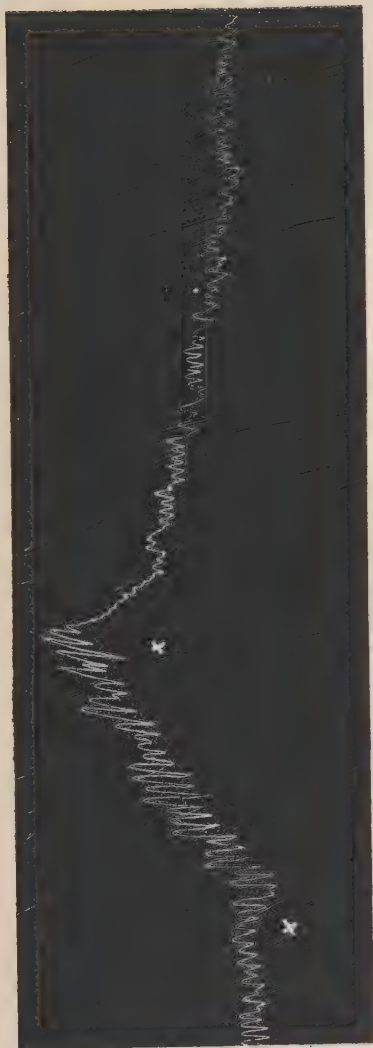


Fig. 12. - 1^{re} + Action à 1 p. 5000 de sulfate de Spartéine et 2^e + action à 1 p. 100000 d'Adrénaline.

L'Adrénaline n'exerce donc pas, après la Spartéine, ses effets excitants sur les terminaisons du sympathique, aux doses liminaires où elle agit sur un intestin spartéiné. Mais ses effets se manifestent pour des concentrations égales à 1 pour 100.000.

Peut-être ne devons-nous voir dans cet arrêt des contractions intestinales, qu'une manifestation due à des doses vraiment trop fortes, tenant lieu de poisons violents sur la musculature intestinale.

CHLORURE DE BARYUM ET SPARTÉINE

Chlorure de Baryum avant Spartéine

Dans cette série d'expériences, nous avons eu recours à un stimulant de la fibre lisse de l'intestin, tel que le chlorure de baryum.

Nous avons utilisé des solutions de Chlorure de Baryum de titre égal à 1 pour 2.000, de façon à obtenir une contracture de l'intestin isolé, sans entraîner la mort du fragment étudié.

Le Sulfate de Spartéine expérimenté (avec des solutions de titre égal à 1 pour 5.000), lorsque la contracture provoquée par le Baryum est à son maximum d'intensité entraîne une chute du tonus à laquelle une reprise de contractions fait généralement suite (fig. 14).

Ainsi le pouvoir inhibiteur fugace dont jouit la Spartéine sur l'intestin isolé se manifeste généralement après l'effet excitant du Chlorure de Baryum.

Chlorure de Baryum après Spartéine

L'hypertonus obtenu avec le Chlorure de Baryum à des concentrations égales à 1 pour 2.000 sur un intestin préalablement spartéiné (1/5.000^e) est plus faible que celui enregistré sur un intestin normal. Son amplitude est égale aux trois quarts et même dans certains cas à la moitié de celle constatée sur un intestin normal. A cet hypertonus succèdent, dans certains cas, de grandes contractions.

La Spartéine diminue donc l'hypertonus provoqué par le sel de baryum sur un fragment d'intestin isolé et jouit d'une action dépressive sur un intestin soumis aux effets excitants de ce même sel.

PLANCHE VI

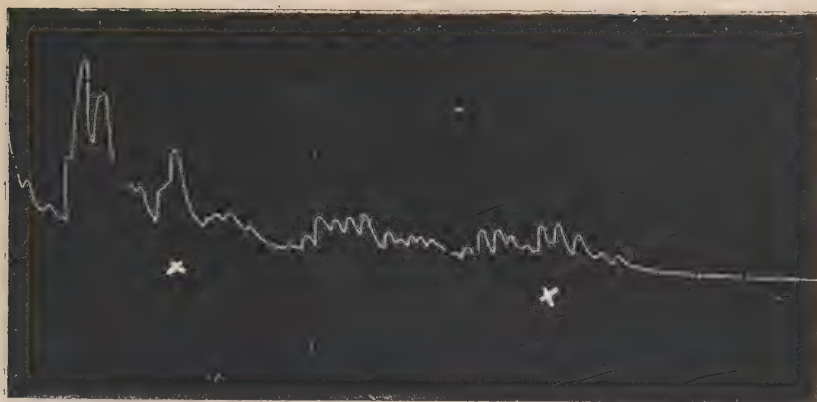


Fig. 13. - 1^{re} + action 1 p. 10000000 d'Adrénaline et 2^e + à 1 p. 5000 de sulfate de Spartéine.

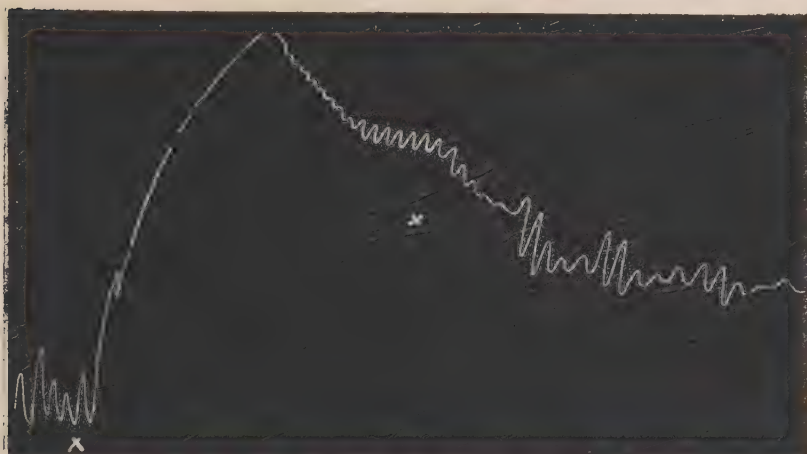


Fig. 14. - 1^{re} + Action d'une solution à 1 p. 2000 de chlorure de Barium et à la 2^e + d'une solution à 1 p. 5000 de sulfate de Spartéine.

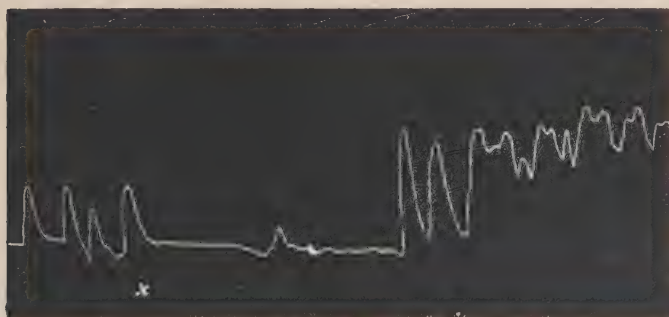


Fig. 15. - + Action d'une solution à 1 p. 25000 de campho-sulfonate de Spartéine.

CONCLUSIONS RELATIVES
A L'ACTION DU SULFATE DE SPARTEINE
SUR L'INTESTIN ISOLE DU CHIEN CHLORALOSE

Nous avons vu dans le chapitre réservé à l'action du Sulfate de Spartéine sur l'intestin isolé, combien cette question, traitée par de nombreux auteurs, s'avérait complexe. MM. Fernand Mercier et A. Krijanovsky, dans leur communication à la Société de Biologie, concluaient leur exposé en admettant avec Heathcote que la Spartéine agissait à la fois sur les synapses ^{parasympathiques} sympathiques et sur le muscle lisse et ils pensaient que les effets stimulants et dépresseurs de cet alcaloïde, pour une même dose, dépendaient de l'état comparé du tonus nerveux et du tonus musculaire.

Les résultats que nous avons obtenus, après avoir expérimenté le Sulfate de Spartéine sur l'intestin isolé du chien chloralosé, apportent une confirmation expérimentale à l'hypothèse de Heathcote sur le déterminisme des effets de la Spartéine sur l'intestin isolé.

Nous avons noté en expérimentant la Spartéine après un parasympathomimétique, tel que l'Acétyl-choline, que l'effet excitant de cette dernière se trouve arrêté et que la Spartéine amène une chute du tonus.

Cet alcaloïde diminue les effets de l'Acétyl-choline lorsqu'on fait agir celle-ci sur un intestin spartéiné.

De même, au moment de l'action maxima du Nitrate de Pilocarpine, excitant du parasympathique, la Spartéine, ajoutée au Tyrode, entraîne une hypotonie rapide qui nous montre la prédominance de la paralysie du parasympathique par la Spartéine. Mais nous avons constaté que les effets stimulants de la Pilocarpine sont nettement diminués lorsqu'elle est expérimentée durant l'effet excitant de la Spartéine.

La Spartéine supprime l'excitation provoquée sur l'intestin isolé par l'Esérine, mais cette dernière accroît les mouvements intestinaux durant la phase de stimulation spartéinique et provoque un spasme prononcé avec excitation du ryhme, durant la phase dépressive de la Spartéine.

Les effets tantôt inhibiteurs, tantôt excitants de cet alcaloïde sur l'intestin isolé, ainsi que son action sur les excitants du parasympathique, nous permettent de croire que l'action prédominante de la Spartéine consiste dans la paralysie des synapses parasympathiques. Elle n'agirait pas sur les cellules interstitielles de Cajal qui innervent les fibres musculaires intestinales et constituent le système autonome de l'intestin, en les déprimant, mettant ainsi en jeu, soit le mécanisme de dépression des ganglions du parasympathique ou celui de stimulation musculaire, suivant la prédominance du tonus musculaire ou du tonus nerveux, hypothèse qui semble être confirmée par le fait que l'Esérine qui, seule, parmi les parasympathomimétiques, jouit de propriétés excitantes sur la musculature intestinale voit cette action renforcée par la présence de Spartéine.

Sur un intestin dont les terminaisons parasympathiques des ganglions d'Auerbach et de Meissner ont été paralysés par l'Atropine, nous n'avons enregistré que les effets excitants de l'action spartéinique. En effet, la Spartéine provoque la réapparition des mouvements de l'intestin avec excitation de la motricité intestinale. De même, l'Atropine n'arrête pas les contractions d'un intestin préalablement spartéiné.

Les expériences sollicitent en faveur de notre hypothèse.

L'Atropine, en paralysant les terminaisons du vague, n'exercerait qu'une action dépressive fugace sur les cellules interstitielles de Cajal. La Spartéine n'aurait, d'autre part, aucune influence sur le vague déjà paralysé et sur les cellules de Cajal. Seule, l'action musculaire prédominerait.

L'Atropine elle-même n'agit pas sur un fragment d'intestin soumis à l'action de la Spartéine, car le vague étant déjà paralysé, seul l'effet excitant spartéinique se manifeste, effet sur lequel l'Atropine n'a aucun pouvoir, ce qui prouverait bien que cette excitation n'est pas d'origine nerveuse, mais d'origine musculaire. Les expériences que nous avons effectuées sur la Nicotine et sur la Spartéine, en faisant agir ces deux alcaloïdes l'un sur l'autre, nous permettent d'affirmer que ces deux substances jouissent des mêmes propriétés sur l'intestin isolé, elles provoquent toutes deux des effets dépresseurs sur les terminaisons du vague et des effets stimulants que nous supposons être d'origine musculaire, la Nicotine ayant toutefois une légère action excitante vagale précédant de peu l'effet dépresseur.

Les effets produits par la Spartéine sur un intestin soumis à l'action de l'Adrénaline sont peu concluants, nous avons toutefois constaté que les fragments d'intestin dont les terminaisons du sympathique ont été excités par l'Adrénaline et celle du vague paralysé par la Spartéine sont capables de contractions, ce qui nous permettrait de croire que l'intestin est capable de mouvements, grâce à son système nerveux autonome, bien que les deux branches du système nerveux végétatif aient été mises en œuvre pour arrêter sa motricité.

La Spartéine, après un excitant de la fibre lisse, tel que le Chlorure de Baryum, manifeste son pouvoir dépresseur sur la musculature intestinale. Le Chlorure de Baryum ayant une action stimulante beaucoup trop active pour que celle de la Spartéine puisse se manifester nettement.

En résumé, nous concluons de nos expériences effectuées sur le Sulfate de Spartéine que celui-ci possède un pouvoir paralysant sur les terminaisons intestinales du vague caractéristique, ainsi qu'une action stimulante sur le muscle lisse (57).

L'action dépressive de l'alcaloïde du genêt est démontrée par la suppression des spasmes produits par l'Acétylcholine et par la Pilocarpine sur l'intestin isolé, ainsi que par la chute du tonus qu'elle engendre sur un intestin soumis aux effets stimulants de l'Esérine. L'effet vagolytique de la Spartéine se manifeste aussi sur un intestin nicotinisé.

L'action stimulante de la Spartéine sur le muscle lisse se manifeste, par la réapparition des contractions intestinales sur un intestin atropiné et par l'addition des effets excitants de l'alcaloïde du genêt à ceux de l'Esérine dont l'action est nettement mordancée, mais cette action spar-

téinique sur la musculature intestinale serait cependant trop faible pour s'ajouter à l'effet stimulant du Chlorure de Baryum sur l'intestin isolé.

La Spartéine paraît, toute comme elle le fait pour le cœur, jouir sur l'intestin d'un rôle équilibrant, puisqu'elle supprime à la fois le spasme pilocarpinique (hypervagotonie) et la paralysie atropique (hypovagotonie).

CHAPITRE V

ACTION EXPERIMENTALE DES DIVERS SELS DE SPARTEINE SUR L'INTESTIN ISOLE DU CHIEN CHLORALOSE

CAMPHO-SULFONATE DE SPARTÉINE

Avant d'entreprendre l'étude sur l'intestin isolé du Campho-Sulfonate de Spartéine, nous avons cru utile de rechercher l'action d'un de ses composants tels que le Campho-sulfonate de soude, afin de connaître le comportement de chaque constituant de ce sel, sur l'intestin *in vitro*.

Nous avons ainsi constaté que les solutions concentrées de Campho-Sulfonate de Soude de titre égal à 1/1.000°, 1/500°, à 1/250° engendrent une action stimulante sur l'intestin isolé du chien chloralosé.

Nous enregistrons une action plus ou moins nette pour des concentrations de l'ordre de 1/20.000° pour lesquelles nous avons constaté une légère augmentation du péristaltisme avec une très faible hypotonie.

PLANCHE VII



Fig. 16. - + Action à 1 p. 10000 de campho-sulfonate de Spartéine.

Pour des concentrations égales à $1/40.000^{\circ}$, le Campho-Sulfonate de Soude manifeste une action stimulante durant laquelle on note une augmentation du nombre et de l'amplitude des mouvements intestinaux.

Après avoir effectué ces recherches préliminaires, nous avons entrepris l'étude du Campho-Sulfonate de Spartéine, dans les mêmes conditions expérimentales que celles utilisées pour le Sulfate de Spartéine et nous avons noté les effets suivants :

Les concentrations de ce sel égales à $1/20.000^{\circ}$, à $1/25.000^{\circ}$ provoquent une diminution du péristaltisme intestinal, bientôt suivie d'un effet stimulant sur le tonus (fig. 15).

Pour des solutions de titre égal à $1/10.000^{\circ}$, le Campho-Sulfonate de Spartéine, ajouté au Tyrode, entraîne un arrêt des contractions intestinales auquel succède parfois une augmentation du tonus et du nombre des contractions ou une action uniquement stimulante (fig. 16).

Les fortes doses de Campho-Sulfonate ne semblent pas aussi dépressives que celles de la Spartéine et manifestent au contraire des effets excitants beaucoup plus marqués.

En effet, une quantité de ce sel correspondant à une concentration égale à $1/5.000^{\circ}$ entraîne, soit un subit hypertonus, soit un arrêt passager des mouvements intestinaux après lequel on note un hypertonus final (fig. 17).

Pour des concentrations de l'ordre de $1/2.000^{\circ}$, nous avons enregistré une contracture marquée avec augmentation du tonus à laquelle succède la reprise des mouvements de l'intestin.

Une concentration de $1/1.000^{\circ}$ entraîne l'arrêt en contracture.

L'ISOVALÉRIANATE DE SPARTÉINE

Des deux constituants de ce sel : l'acide isovalérique et la Spartéine, seuls les effets de la Spartéine étaient connus de nous. Nous n'avons, en effet, trouvé aucune référence sur l'action de l'acide isovalérique sur cet organe.

Nous avons alors effectué une série d'essais sur des solutions de cet acide de titre égal à $1/20.000^{\circ}$ qui provoquent une action stimulante se traduisant par un hypertonus.

Pour des concentrations en acide égales à $1/10.000^{\circ}$, à

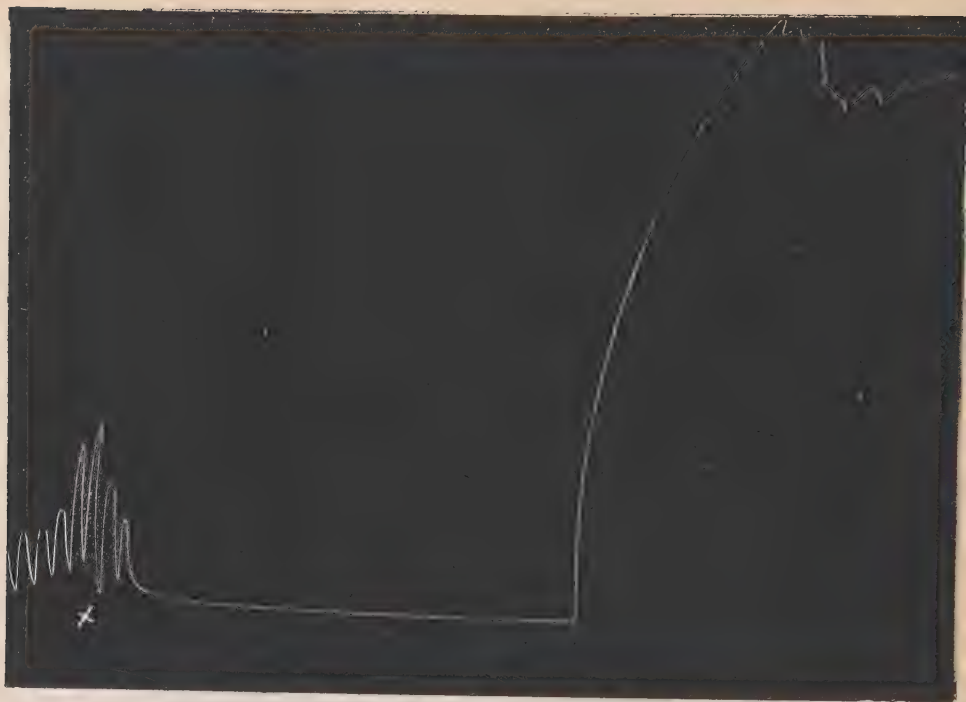


Fig. 17. - + Action d'une solution à 1 p. 5000 de campho-sulfonate de Sparteine.

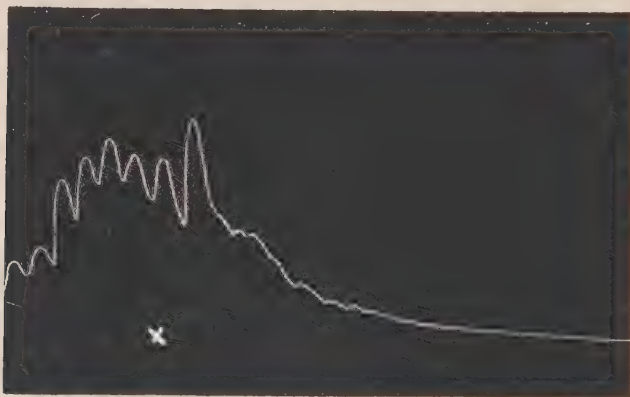


Fig. 18. - + Action d'une solution à 1 p. 5000 d'isobromovalerianate de Sparteine.

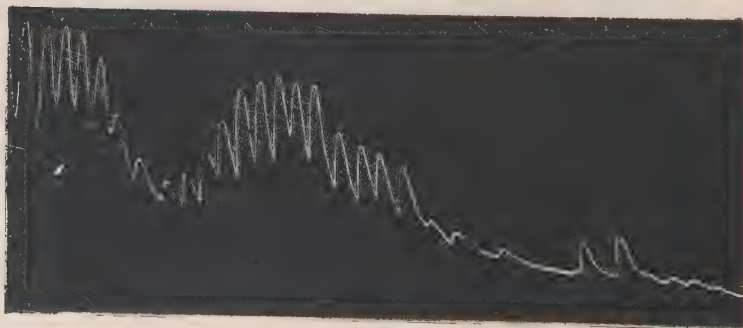


Fig. 19. - + Action à 1 p. 50000 d'isobromovalerianate de Sparteine.

1/5.000°, c'est encore une action stimulante que nous enregistrons, action qui se manifeste par un hypertonus, accompagné d'une augmentation du nombre des contractions.

Les solutions de titre égal à 1/2.500° se comportent d'une manière identique, l'effet stimulant étant dans ce cas plus marqué.

Connaissant comment se manifeste l'action de l'acide isovalérianique sur l'intestin isolé, nous avons entrepris l'étude de son sel l'Isovalérianate de Spartéine sur cet organe.

Les solutions de faibles concentrations de ce sel de l'ordre de 1/100.000° exercent tout d'abord des effets paralysants. Cette action dépressive s'avère passagère et précède une phase de stimulation de rythme.

Les solutions de concentrations moyennes de titre égal à 1/25.000°, 1/20.000° se comportent toujours ainsi et produisent les mêmes effets sur les contractions et le tonus de l'intestin isolé du chien chloralosé.

Pour de fortes concentrations de valérianate égales à 1/10.000° et 1/5.000°, l'action inhibitrice de ce sel sur l'intestin persiste, mais nous remarquons que l'action excitante secondaire du Valérianate de Spartéine sur l'automatisme intestinal est plus marquée que pour des solutions diluées.

Nous constatons généralement après un arrêt passager du péristaltisme, un hypertonus, avec augmentation du nombre et de l'amplitude des contractions.

Une telle action dépressive, puis stimulante, était obtenue avec le Sulfate de Spartéine.

L'ISOBROMOVALÉRIANATE DE SPARTÉINE

Ce sel de Spartéine est constitué par divers éléments qui manifestent une grande différence dans leur façon d'agir sur l'intestin isolé.

L'acide isovalérianique dont l'action excitante sur la musculature intestinale est prépondérante, la Spartéine qui manifeste une phase inhibitrice et une phase stimulante et le brome dont l'effet est essentiellement dépresseur.

Dans l'Isobromovalérianate, l'action dépressive du Brome prédomine tous les autres effets et semble l'emporter sur celle de la Spartéine et de l'acide isovalérianique.

Les faibles concentrations de ce sel, égales à 1/50.000° et 1/25.000° provoquent l'arrêt total des contractions intestinales (fig. 19).

PLANCHE IX

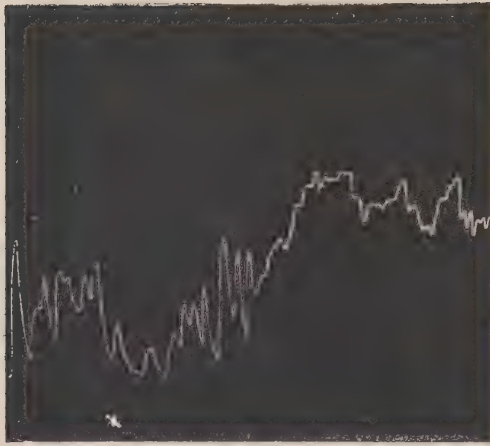


Fig. 20. - + Action d'une solution à 1 p. 1000 de para-amino-benzoate de Spartéine.

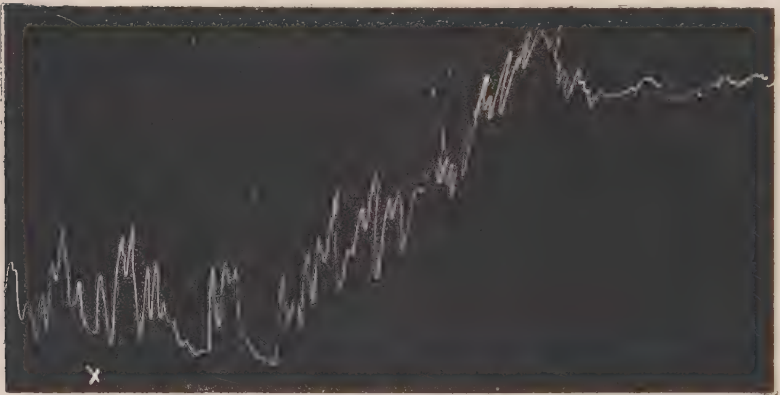
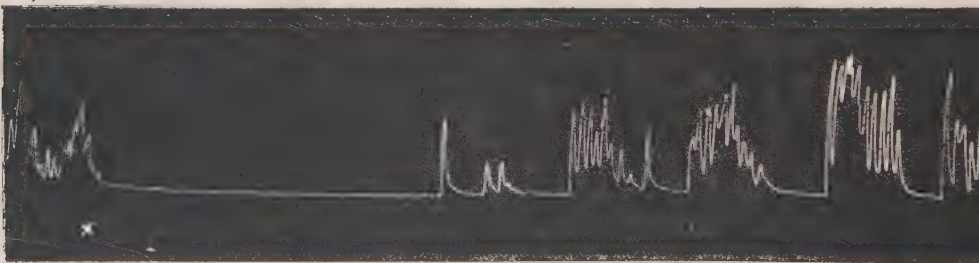


Fig. 21. - + Action à 1 p. 1250 de para-amino-benzoate de Spartéine.

Fig. 22. - + Action d'une solution à 1 p. 5000 d'iodométhylate de Spartéine.



L'Isobromovalérianate de Spartéine en solution à 1/20.000° et 1/10.000° exerce des effets inhibiteurs se traduisant par un arrêt complet de l'automatisme intestinal ; avec des solutions plus concentrées, 1/5.000°, l'action dépressive de ce sel est encore plus concluante (fig. 18).

LE PARA-AMINO-BENZOATE DE SPARTÉINE

Le Para-amino-benzoate de Spartéine présente des effets constants dans leur ensemble. En effet, nous avons pu observer pour des fragments d'intestin que nous soumettions à l'action d'une même dose de ce sel des résultats assez concordants et comparables entre eux.

L'acide para-amino-benzoïque entrant dans la composition de ce sel jouit d'une action stimulante sur l'intestin isolé. Des solutions de Para-amino-benzoate de soude de concentrations égales à 1 pour 5.000 et 1 pour 2.500 provoquent une augmentation du nombre et de l'amplitude des contractions intestinales.

Le Para-amino-benzoate de soude semble donc jouer dans ce complexe un rôle actif, car ce sel de Spartéine provoque uniquement une action stimulante sur l'intestin isolé. En effet, les solutions diluées de l'ordre de 1/50.000° à 1/20.000° manifestent des effets se traduisant en général par une hypertonie avec une diminution ou une augmentation du nombre des contractions.

On enregistre quelquefois une augmentation de l'amplitude des contractions sans aucune autre action sur le tonus.

Pour des concentrations égales à 1/10.000° et 1/5.000°, nous avons remarqué que quels que soient les fragments d'intestins prélevés, nous obtenions une augmentation du tonus très prononcée. De plus fortes concentrations égales à 1/1.250° et 1/1.000° engendrent un hypertonus marqué avec arrêt final des mouvements intestinaux (fig. 20 et 21).

L'IDO-MÉTHYLATE DE SPARTÉINE

Les faibles doses de ce nouveau sel de Spartéine produisent sur l'intestin isolé des effets qui s'avèrent être comparables à ceux exercés par les fortes doses de ce même produit.

De même, l'action prédominante de l'Iodométhylate sur l'automatisme intestinal ne varie pas d'un fragment d'intestin à un autre pour des solutions de concentrations égales en Iodométhylate. L'action de ce sel est toutefois moins marquée pour les faibles doses.

En effet, pour des solutions diluées d'Iodométhylate de titre égal à $1/50.000^{\circ}$ à $1/20.000^{\circ}$, nous avons constaté une chute du tonus progressive, s'accompagnant d'une augmentation du nombre des contractions et dans certains cas d'un accroissement d'amplitude.

Des concentrations supérieures, de l'ordre de $1/10.000^{\circ}$ à $1/2.500^{\circ}$ engendrent toujours une action dépressive se traduisant par une chute du tonus à laquelle succède des différences notables dans les effets produits, tantôt c'est une diminution de l'amplitude et du nombre des contractions qu'on enregistre, tantôt une augmentation du nombre ou de l'amplitude des contractions, parfois même les deux simultanément (fig. 23 et 24).

Dans certains cas, les mêmes concentrations en Iodométhylate provoquent l'arrêt du péristaltisme sans hypotonie bientôt suivi par une reprise des contractions (fig. 22).

L'Iodométhylate de Spartéine paraît donc exercer sur l'intestin isolé une action d'abord dépressive, puis faiblement stimulante, qui dénote la prépondérance des effets de la Spartéine dans ce sel.

L'ETHYLPHÉNYLBARBITURATE DE SPARTÉINE OU GÉNISTÉNAL

Nous rapportons ici les observations publiées par le docteur Paganelli dans sa thèse (58).

Il constatait que le Génistéнал agissait à des concentrations égales à $1/50.000^{\circ}$ pour lesquelles il observait une légère augmentation du tonus suivie d'une dépression.

Cette action stimulante des petites doses de Génistéнал sur la tonicité du muscle intestinal se manifeste jusqu'à des concentrations égales à $1/10.000^{\circ}$. Pour de telles solutions ($1/10.000^{\circ}$), un seul cas de contracture en hypertonie a pu être observé, alors que nous avons obtenu fréquemment de telles manifestations avec de faibles doses de Sulfate de Spartéine.

Pour des concentrations supérieures ainsi que pour des solutions de forte concentration, Paganelli remarquait que

PLANCHE X

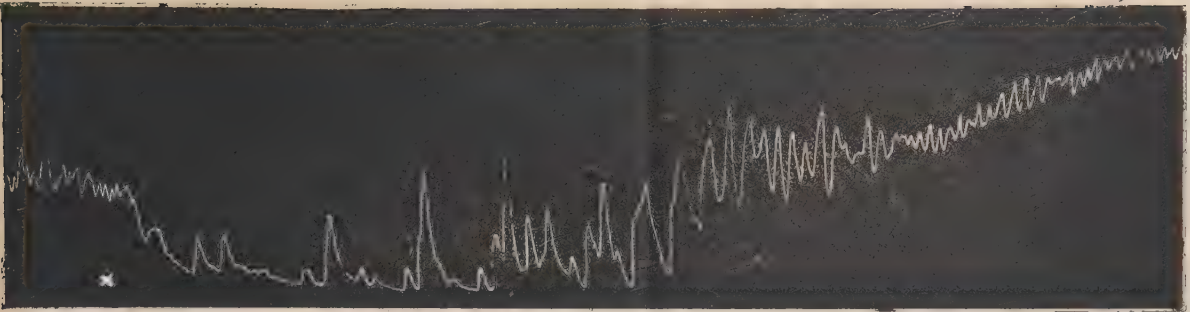


Fig. 23. - + Action d'une solution à 1 p. 2500 d'iodométhylate de Spartéine.

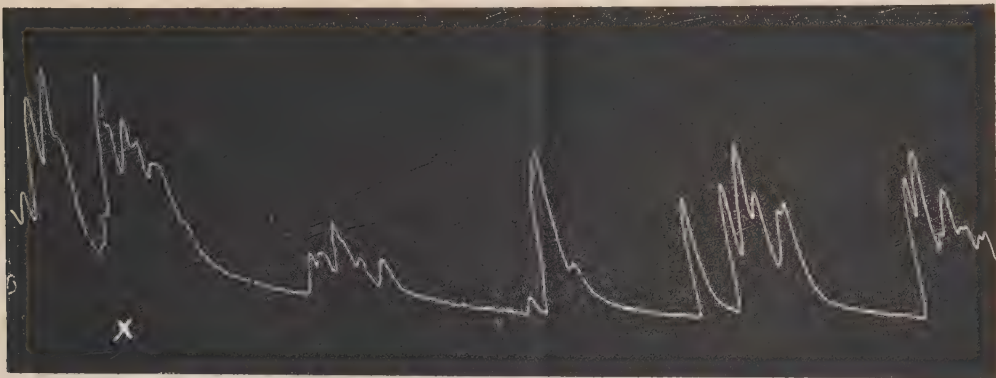


Fig. 24. - + Action d'une solution à 1 p. 5000 d'iodométhylate de Spartéine.

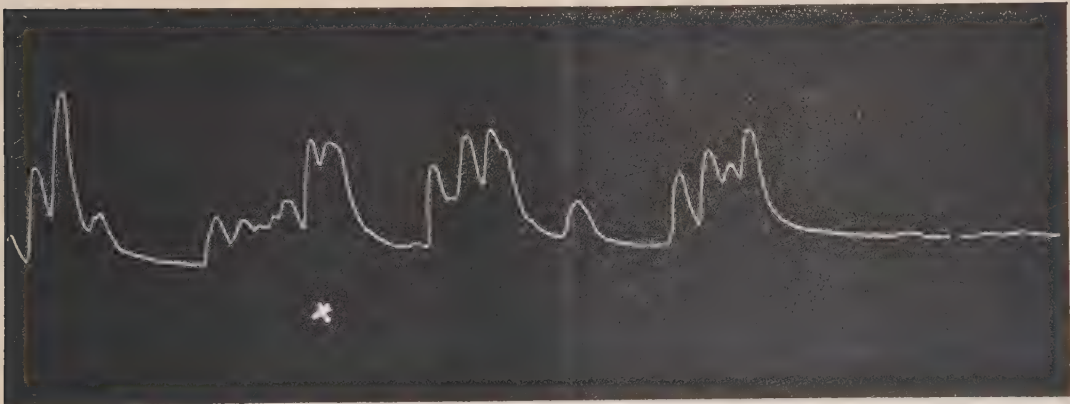


Fig. 25. - + Action d'une solution à 1 p. 20000 de diéthylbarbiturate de Spartéine

le Génistéal exerce des effets sédatifs et inhibiteurs sur l'automatisme intestinal.

Pour des concentrations égales à $1/10.000^{\circ}$, l'action de ce sel se manifeste maintes fois par une diminution de l'amplitude des contractions.

Les solutions de Génistéal de titre égal à $1/5.000^{\circ}$ amènent un arrêt du péristaltisme, arrêt suivi dans certains cas d'une reprise des contractions dont l'amplitude est diminuée, par rapport à celle des mouvements normaux.

Pour des concentrations supérieures de ce sel ($1/2.000^{\circ}$ à $1/1.000^{\circ}$), il ne constatait la reprise des contractions qu'après lavage de l'intestin.

Paganelli expérimentait de même le Gardénal sodique, afin de discerner quelle était l'action de ce composant dans le Génistéal et il signalait que ce sel était inactif sur l'intestin à des concentrations égales à $1/10.000^{\circ}$.

Pour des solutions de titre égal à $1/5.000^{\circ}$, l'effet observé se traduisait par une diminution de l'amplitude des contractions intestinales et l'arrêt tardif du péristaltisme qu'accompagnait parfois une chute du tonus.

LE MÉTHYLPHÉNYLBARBITURATE NEUTRE DE SPARTÉINE OU RUTONAL SPARTÉINE

Nos essais sur le Rutonal Spartéine nous prouvent que les solutions diluées de ce sel de titre égal à $1/25.000^{\circ}$ ont une action stimulante plus marquée que celle obtenue avec les autres combinaisons de la Spartéine et des acides barbituriques.

Pour des concentrations égales à $1/20.000^{\circ}$, c'est l'effet dépresseur qui prédomine. Nous avons obtenu tantôt l'arrêt de l'automatisme intestinal précédant une reprise tardive des contractions, tantôt une diminution du nombre des contractions.

Pour des solutions moins diluées ($1/10.000^{\circ}$), nous avons observé soit l'arrêt définitif du péristaltisme intestinal, soit une diminution du nombre des contractions.

Pour de fortes concentrations de Rutonal ($1/5.000^{\circ}$), on note l'arrêt du péristaltisme.

Les fortes concentrations de ce complexe ont donc un effet strictement inhibiteur.

LE DIÉTHYLBARBITURATE DE SPARTÉINE
OU VÉRONAL SPARTÉINÉ

Il nous a paru intéressant de connaître les modalités d'action qui déterminent le complexe spartéinique sur l'intestin isolé après celles enregistrées avec le Génistéнал.

Les solutions de Véronal s'avèrent moins actives que celles du Gardénal sur l'intestin isolé, puisque des solutions de titre égal à 1 pour 5.000 n'entraînent pas l'arrêt définitif des mouvements de l'intestin, mais simplement des arrêts prononcés entre les contractions intestinales, et la reprise finale des mouvements de l'intestin.

Les solutions de Diéthylbarbiturate de Spartéine de faible concentration de l'ordre de $1/50.000^{\circ}$ ne provoquent aucune modification sensible sur l'automatisme intestinal. Nous avons pu toutefois enregistrer, soit un hypertonus bientôt suivi d'une diminution très sensible de l'amplitude des contractions intestinales avec des concentrations égales à $1/20.000^{\circ}$, soit l'arrêt final des mouvements de cet organe (fig. 25).

Pour des solutions encore faibles, de titre égal à $1/10.000^{\circ}$, nous avons pu constater l'effet dépressif de ce sel qui se traduit par un arrêt passager des contractions intestinales et cette action dépressive cède bientôt la place à une action stimulante se manifestant, soit par une augmentation du tonus, soit par une augmentation du nombre des contractions. Les solutions de forte concentration de Diéthylbarbiturate ($1/5.000^{\circ}$) ont une action nettement dépressive. On note l'arrêt du péristaltisme intestinal avec une reprise tardive, mais spontanée, des mouvements intestinaux dont le nombre et l'amplitude sont diminués.

CONCLUSIONS RELATIVES

AU CAMPHO-SULFONATE DE SPARTÉINE

Le Campho-Sulfonate de Spartéine contient environ le tiers de son poids en Spartéine base. Nous avons remarqué en poursuivant l'étude de chacun de ses constituants que le Campho-Sulfonate de Soude seul possède une action stimulante sur l'intestin isolé du chien, ainsi que l'avait constaté Busquet (59) sur l'intestin du lapin.

Dans ce sel, l'effet stimulant de l'acide campho-sulfonique vient mordancer l'action excitante de la Spartéine. L'addition de cet effet stimulant à l'action de l'alcaloïde du genêt détermine sur la musculature intestinale une action plus marquée que l'action musculaire propre de la Spartéine.

A L'ISOVALÉRIANATE DE SPARTÉINE

L'Isovalérianate de Spartéine constitué par la moitié de son poids environ de Spartéine base et en acide isovalérianique voit l'action de la Spartéine l'emporter sur l'action stimulante de l'acide isovalérianique.

En effet, quelles què soient les solutions d'Isovaléria-

nate employées; qu'elles soient concentrées ou diluées, c'est toujours l'action spartéinique qui se manifeste, l'effet dépresseur précédant l'effet stimulant.

Ce sel manifeste donc des propriétés spartéiniques caractéristiques.

A L'ISOBROMOVALÉRIANATE DE SPARTÉINE

Ce sel de Spartéine qui contient la moitié de son poids environ en Spartéine base ne semble pas jouir de propriétés spartéiniques prépondérantes. Nous ne constatons pas ici les effets excitants que la Spartéine fait naître sur la musculature intestinale, nous n'observons pas de même l'action stimulante remarquée avec l'Isovalérianate.

Les petites doses de ce sel comme les fortes doses entraînent uniquement des effets dépresseurs.

L'action de la Spartéine nous apparaît, dominée dans ce cas par celle de l'ionbrome dont on connaît l'action dépressive sur le système nerveux central, ainsi que la faculté qu'il possède d'émousser la sensibilité des muqueuses digestives.

L'ionbrome semble donc prédominer sur tous les composants de ce sel et donner à ce complexe une action uniquement dépressive.

AU PARA-AMINO-BENZOATE DE SPARTÉINE

Ce sel de Spartéine dont la formule contient la moitié de son poids environ en Spartéine base et en acide para-amino-benzoïque ne jouit plus des effets dépresseurs de la Spartéine.

L'action stimulante est la seule propriété spartéinique qui se manifeste dans le Para-amino-benzoate.

Ce sel ne semble donc pas avoir d'action sur le système nerveux végétatif et en particulier sur le vague. L'acide para-amino-benzoïque annule donc dans le complexe les effets vagolitiques de la Spartéine.

A L'IODOMÉTHYLATE DE SPARTÉINE

Ce sel contenant la moitié de son poids en Spartéine

base exerce sur l'intestin isolé une action tout d'abord dépressive qui traduit l'action paralysante de ce sel sur le vague.

Mais cette action inhibitrice ne subsisterait pas et les contractions intestinales réapparaîtraient tantôt plus énergiques, tantôt affaiblies.

Dans le complexe, l'Iodure de Méhyle influence peu l'action paralysante de la Spartéine, puis stimulante sur la musculature intestinale.

A. L'ETHYLPHÉNYLBARBITURATE DE SPARTÉINE

Nous avons vu dans l'étude de ce sel qu'il contient environ le tiers de son poids en Spartéine base.

L'expérimentation de chacun de ses constituants a permis à Paganelli de constater que le Gardénal sodique possède un effet légèrement dépresseur sur l'intestin, alors que nous savons que la Spartéine exerce des effets variés sur le péristaltisme intestinal se manifestant, soit par une phase de stimulation, soit par une phase dépressive.

Nous voyons, d'après les résultats constatés en expérimentant le Génistéнал que ce sel est plus actif que chacun de ses constituants et qu'il manifeste principalement un effet dépresseur.

Nous pensons donc admettre que dans ce complexe, c'est l'action du Gardénal qui prédomine sur celle de la Spartéine dont les effets sont équilibrés par le constituant barbiturique et orientés uniquement vers une action dépressive.

Car il est admis que les substances telles que les véronalides, grâce à leur solubilité dans les lipoïdes peuvent pénétrer la cellule nerveuse et diffuser dans le protoplasme en raison de leur solubilité dans l'eau, ce qui expliquerait son action sur le muscle lisse qui semble à son tour paralysé.

AU MÉTHYLPHÉNYLBARBITURATE NEUTRE DE SPARTÉINE

L'action du Rutonal Spartéine sur l'intestin se manifeste par des effets nettement paralysants sur les mouvements intestinaux. Mais les doses moyennes de ce complexe apparaissent plus actives que celles comparées du Véronal

ou du Gardénal spartéine. En effet, avec le Rutonal, nous avons observé pour des concentrations égales à $1/1.000^{\circ}$, soit un arrêt du péristaltisme, soit une diminution du nombre des contractions. Alors qu'à cette même concentration le Gardénal engendrait soit une phase de stimulation, soit une diminution de l'amplitude des contractions.

A cette concentration, nous enregistrons pour le Véronal un arrêt passager du péristaltisme précédant une action stimulante sur la musculature intestinale. Pour des solutions de titre égal à $1/5.000^{\circ}$, nous ne constatons pas de reprise des contractions après l'arrêt du péristaltisme, ce qui se produisait avec le Gardénal et le Véronal Spartéine.

Le Rutonal Spartéine possède donc un effet inhibiteur marqué sur le système nerveux propre de l'intestin sans aucune action simulante sur la musculature intestinale. L'action barbiturique du Rutonal vient donc renforcer l'action paralysante de la Spartéine sur le vague.

AU DIÉTHYLBARBITURATE NEUTRE DE SPARTÉINE

Ce sel possède des propriétés en tous points comparables à celles du Gardénal spartéine. Il manifeste une action dépressive sur la musculature intestinale et est très actif.

Comme pour le Gardénal, les effets de la Spartéine sont potentialisés par ceux du Véronal qui paraît avoir une action prépondérante sur la Spartéine, les effets stimulants de cet alcaloïde sont inhibés et seuls ses effets paralysants se manifestent dans ce complexe.

Le Véronal comme le Gardénal peut être diffusé dans le protoplasma après s'être dissous dans la cellule nerveuse, ce qui nous expliquerait son action paralysante sur les neurones intramureaux de l'intestin, ainsi que sur son système nerveux et son action inhibitrice sur le muscle lisse.

CONCLUSIONS GENERALES

Des recherches expérimentales que nous avons entreprises sur l'intestin isolé du chien chloralosé, dans le but de déterminer l'action de la Spartéine et de ses sels sur cet organe, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

1° La Spartéine exerce une action paralysante sur les synapses ~~pré~~ganglionnaires comparable à celle provoquée par la Nicotine. Cette action dépressive parasymphatique se manifeste par la suppression du spasme provoqué par l'Acétylcholine, la Pilocarpine et par l'inactivité de l'Atropine sur un intestin spartéiné.

2° La Spartéine provoque en même temps une action stimulante sur la fibre lisse de l'intestin. Cet effet excitant est démontré par la réapparition, sous l'influence de la Spartéine, des mouvements de l'intestin arrêtés par l'Atropine et par le mordantage de cette action par l'Esérine.

3° Les sels de Spartéine que nous avons étudiés peuvent être divisés en trois groupes, suivant les effets qu'ils exercent sur l'intestin isolé :

a) Ceux dans lesquels l'action stimulante intestinale de l'acide salifiant, la Spartéine, vient renforcer l'effet exci-

tant de la Spartéine sur la musculature intestinale. Parmi eux, nous pouvons ranger le Campho-sulfonate et le Para-amino-benzoate de Spartéine ;

b) Les sels dans lesquels l'action de l'acide influence fort peu les effets spartéiniques tels que l'Isovalérianate et l'Iodométhylate de Spartéine qui agissent à peu près comme le sulfate ;

c) Ceux dont l'effet est uniquement dépresseur, chez lesquels l'action paralysante intestinale de l'ion acide vient mordancer l'effet vagolytique de la Spartéine. Parmi eux, nous pouvons citer l'Isobromovalérianate et les complexes de la Spartéine et des dérivés barbituriques. L'Ethylphénylbarbiturate et le Méthylphénylbarbiturate ayant un effet déprimant sur l'intestin du chien chloralosé plus prononcé que celui du Diéthylbarbiturate de Spartéine.

4° Il ressort de nos expériences que l'alcaloïde du genêt exerce sur l'intestin isolé un rôle « équilibrant » analogue à celui décrit par le professeur F. Mercier, à propos des effets cardiaques et nerveux de la Spartéine. Cet alcaloïde peut, en effet, suivant l'état neuro-végétatif de l'intestin, supprimer soit le spasme pilocarpinique — hypervagotonie — soit lever la paralysie atropinique — hypovagotonie.

Du point de vue pratique, il semble que suivant l'effet intestinal que l'on voudra obtenir — sédation ou stimulation — on pourra avoir recours, soit aux sels uniquement sédatifs, soit à ceux dans lesquels l'action stimulante prédomine.

Vu et approuvé
Le Président du Jury :
F. MERCIER.

Vu et approuvé
Le Doyen :
L. CORNIL.

Vu et permis d'imprimer
AIX, LE 1942

Le Recteur : P. MARTINO.

Bibliographie

- (1) STENHOUSE. — *Ann. der Chim. und Pharm.*, T. LXXVIII, p. 1, 1851.
- (2) FICK (J.). — *Arch. f. Experim. Path. u. Pharmacol.* 1873.
- (3) DE RYMON. — *Thèse Doct. Médecine*. Paris, 1880.
- (4) LABORDE. — *C. R. Soc. de Biol.* 8^e Série, t. II, 1885, p. 690.
- (5) GERMAIN SÉE. — *France Méd.* Paris, t. II, 1885, p. 1692.
Ibid. in *C. R. Acad. Sciences*. T. CI, 1885, p. 1046.
- (6) LABORDE et LEGRIS. — *Arch. Physiol. Norm. et Path.* 3^e série, t. VII, 1885, p. 346.
- (7) LEGRIS. . . *Thèse Doct. Médec.* Paris, 1886.
- (8) GRIFFE. — *Thèse Doct. Médec.* Nancy, 1886.
- (9) GARAUD. — *Thèse Doct. Médec.* Lyon, 1886.
- (10) VOIGT. — *Wien. Med. Bl.* T. IX, 1886, p. 767, 793, 825.
- (11) PAVLOV. — *Thérap. Monatschef.* 1886, p. 517. *Thèse Doct. Méd. Saint-Pétersbourg*, 1883.
- (12) POUCHET et CHEVALIER. — *Bull. Gen. de Thér.* T. CXLVI, 1903, p. 622.
- (13) CHRISTINA. — *Journ. Phys. et Pat. Gén.* T. X, 1908, p. 44.
- (14) FOOY. — *Mod. Press London*, nouv. série, t. XLI, 1886, p. 121.
- (15) TRAVERSA MORGAGNI. — *Napoli*, t. XXV((, 1886, p. 481.
- (16) CLARKE. — *Amer. Journ. Méd. Sciences*, Philadelphie Nouv. série, t. XCIV, 1887, p. 363.

- (17) GLUSINSKY. — *Przeegl. lec. Krakow*. T. xxvi, 1887, p. 17.
- (18) PRIOR. — *Berlin. Klin. Wochenschr.* T. xxiv, 1887, p. 661.
- (19) ROLAND. — *Poitou Médic.* Poitiers, t. II, 1887, p. 29.
- (20) MINET, COMBEMALE et BUTTEAU. — *C. R. Soc. de Biol.* T. LXXXVI, 1922, p. 184.
- (21) BULTEAU. — *Thèse Doct. Médec.* Lille, 1921.
- (22) PERRIN. — *Bull. Gén. de Thér.* T. LLXXIV, 1923, p. 36.
- (23) HILDEBRANDT. — *Arch. f. Exper. Pathol. u. Pharm.* T. CI, 1924, p. 136.
- (24) CRAWFORD. — *Preceedrith. Intern. Phys. Congr.* 1923.
- (25) CHEINISSE. — *Presse Méd.*, 1924, p. 519.
- (26) DELAS et SOULA. — *Arch. Int. Phys.* T. xxv, 1925, p. 1.
- (27) MERCIER F. et MERCIER L.-J. — *C. R. Société Biol.* T. xciii, 1925, p. 339. Ibid. t. xciii, 1925, p. 1468.
- (28) TAMBA. — *Act School Med. Kioto*, 1921, t. 44, p. 91.
- (29) MASICEZ. — *Bull. Acad. Roy. Médec. de Belg.* 4^e Série, t. I, 1887, p. 218.
- (30) THOMAS. — *Rev. Méd. Suisse Rom.*, Genève, 1889.
- (31) HEATHCOTE. — *Journ. Phar. and Exper. Ther.* T. xxvii, 1926, p. 431.
- (32) BILLARD. — *C. R. Soc. Biol.* T. xciv, 1926, p. 650.
- (33) BARNAY. — *Bull. Gén. de Thér.* T. CLXXIII, 1922, p. 393.
- (34) BURRIDGE. — *Arch. Intern. Pharmacodyn. et Thérapie.* T. xxxiv, 1928, p. 195.
- (35) Raymond HAMET. — *C. R. Acad. Sciences.* T. CLXXXIX, 1929, p. 65.
- (36) Raymond HAMET. — *Bull. de l'Acad. de Médecine.* T. ciii, 1930, p. 130.
- (37) Raymond HAMET. — *C. R. Acad. Sciences.* T. cxcii, 1931, p. 1291.
- (38) SOULA. — *Revue Thér. des Alcaloïdes.* 3^e Série, N^o 54, oct. 1926, p. 3.
- (39) ROGER. — *Thèse Doct. Méd.*, Toulouse, 1927.
- (40) LUTIER. — *Presse Méd.*, 1929, p. 492.
- (41) RAMOND. — *Monde Méd.*, 1926, p. 853.
- (42) DOUMER. — *Informat. Médic.*, 1-6-1928.
- (43) FISSINGER. — *Journ. des Pratic.*, 22-10-1927, 21-3-1928.
- (44) MERCIER F. — *C. R. Acad. des Sciences*, t. cxcI, 1930, p. 224.
- (45) MERCIER F. et MERCIER L.-J. — *C. R. Acad. Sciences.* T. cxxii, 1931, p. 1590.
- (46) GALLAIS. — *Rech. sur dosage volum. des alcal.* (Thèse), 1934-35, Paris.

- (47) GAUTIER. — *Journ. de Pharm. et de Chimie.*
- (48) MERCIER F. et MERCIER L.-J. — *Extr. C. R. Acad. sciences.* T. CXC VII, 1933, p. 941.
- (49) TRENDELENBOURG. — *Arch. f. Exp. Path. and Pharm.*, 8-1-1927, p. 55.
- (50) MAGNUS. — *Pfuger's Arch. f. d. Phys.* 102-1904, p. 123, 103-1904.
- (51) PENAN te SIMONET. — *J. P. C.*, 2-1925, 513.
- (52) IKEDA. — *Journ. of Physiol.*, 1916, t. 50, p. 217.
- (53) CHRISTONI. — *Arch. de Sc. Biol.*, 1921, t. 2, p. 31.
- (54) NAGASAKI. — *Kyoto Igaku Zasshi*, 1908, t. 5, p. 203.
- (55) TANI. — *Okayawa Igakki Zasshi*, 1931, t. 43, p. 1584.
- (56) MERCIER F. et KRIJANOVSKY A. — *C. R. Soc. Biol.* T. CXXIII, 1936, p. 1211.
- (57) MERCIER F. et S. MACARY. — *C. R. de la Soc. de Biol. de Marseille.* Séance du 19 mai 1942.
- (58) PAGANELLI. — *Thèse Doct. Médec.*, Marseille, 1937.
- (59) BOUSQUET. — *C. R. Soc. Biol.*, 1930, 104, p. 869.

TABLE DES MATIERES

	PAGES
HISTORIQUE	19
Etude chimique des divers sels de Spartéine	25
Automatisme intestinal et méthode pharmacodynamique utilisée pour son étude	33
Action expérimentale du sulfate de Spartéine sur l'intestin isolé.	37
Action expérimentale de divers sels de Spartéine sur l'intestin isolé	61
Conclusions	72
BIBLIOGRAPHIE	79

Imprimerie D. D.
83, rue Saint-Jacques,
Marseille.

